

L'HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 29 juin 1966

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Jean RAVEAU

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 29 Mai 1937, à Valence (Drôme)



LYON

1966

L'HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 29 juin 1966

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Jean RAVEAU

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 29 Mai 1937, à Valence (Drôme)



LYON

1966



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : M.M. LEVRAT
M.L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE - MARTIN -
GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET -
POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vascu- laires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine Légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphilogra- phie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie

.../...

MM. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Phisio-pathologie des voies respira- toires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Clinique médicale infantile B
BANSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation phar- maceutique
DUMONT Louis	Histologie et Embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
CIER André	Pharmacodynamie
VINCENT D.	Biochimie appliquée
X.....	Chimie biologique et médicale
X	Bactériologie
X	Pathologie chirurgicale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Hématologie
GOINARD	Clinique Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Expérimentale
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale

.../...

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
THIVOLET	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSSEL Roger	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	

.../...

MM. MAILLET	Chimie analytique
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STATIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFPAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. MARION Pierre	Chirurgie générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie
NOTTER	Gynécologie obstétricale

EXAMINATEURS DE LA THESE

- Président : Monsieur le Professeur M. JEUNE
- Membres du Jury : Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANCOIS
Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE
Monsieur le Professeur Agrégé M. BETHENOD

o

o o

o

A MA GRAND-MERE

A MES PARENTS

avec toute mon affection et ma reconnaissance
pour l'exemple qu'ils m'ont donné et le soutien
qu'ils ont apporté à mes études médicales.

A MA FEMME

A VERONIQUE ET ISABELLE

Je leur dédie ce travail.

A MES BEAUX PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANÇOIS

Six mois de travail à ses côtés nous ont permis de mesurer l'étendue de ses qualités aussi bien intellectuelles qu'humaines. L'extrême vivacité de son esprit, l'enthousiasme et le dynamisme débordant qu'il manifeste à chaque instant sont un exemple d'efficacité. Sa grande érudition n'a d'égales que la simplicité, la gentillesse et la bonne humeur qu'il sait témoigner en toutes circonstances.

Nous osons espérer que ce travail, concernant un domaine de la Pédiatrie qu'il affectionne, l'intéressera. Qu'il soit assuré de notre grande admiration et de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE

Il est pour nous le modèle du clinicien, sachant allier avec beaucoup de nuance une extraordinaire culture à un jugement sans faille. Avec une clarté et une concision sans égales, il sait rendre lumineuses les notions les plus ardues; son esprit de synthèse fait émaner de lui une rare séduction. Nous avons eu, au premier abord, été, au premier abord, impressionnés par sa supériorité intellectuelle; deux semestres passés à ses côtés nous ont fait découvrir en lui l'homme, soucieux avant tout de l'intérêt du malade, plein d'égards pour ceux qui l'entourent.

Qu'il sache tout le bénéfice que nous avons tiré de son enseignement et notre fierté d'avoir été son élève. Nous tenons à lui témoigner ici l'expression de notre sincère et respectueuse gratitude.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANÇOIS

Six mois de travail à ses côtés nous ont permis de mesurer l'étendue de ses qualités aussi bien intellectuelles qu'humaines. L'extrême vivacité de son esprit, l'enthousiasme et le dynamisme débordant qu'il manifeste à chaque instant sont un exemple d'efficacité. Sa grande érudition n'a d'égales que la simplicité, la gentillesse et la bonne humeur qu'il sait témoigner en toutes circonstances.

Nous osons espérer que ce travail, concernant un domaine de la Pédiatrie qu'il affectionne, l'intéressera. Qu'il soit assuré de notre grande admiration et de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE

Il est pour nous le modèle du clinicien, sachant allier avec beaucoup de nuance une extraordinaire culture à un jugement sans faille. Avec une clarté et une concision sans égales, il sait rendre lumineuses les notions les plus ardues; son esprit de synthèse fait émaner de lui une rare séduction. Nous avons eu, au premier abord, été impressionnés par sa supériorité intellectuelle; deux semestres passés à ses côtés nous ont fait découvrir en lui l'homme, soucieux avant tout de l'intérêt du malade, plein d'égards pour ceux qui l'entourent.

Qu'il sache tout le bénéfice que nous avons tiré de son enseignement et notre fierté d'avoir été son élève. Nous tenons à lui témoigner ici l'expression de notre sincère et respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé M. BETHENOD

Nous avons été séduit tout autant par l'originalité de son esprit que par la perspicacité de son jugement et l'étendue de ses connaissances. Son dynamisme, la bonhomie qu'il manifeste autour de lui, son sens de l'humour, font de lui un Maître particulièrement attachant.

Nous le remercions de la sympathie qu'il a toujours témoigné. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de nos respectueux sentiments.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Professeur P. SANTY

Monsieur le Professeur J. MARION

Monsieur le Professeur H. PIGEAUD

Monsieur le Professeur R. PEYCELON

INTERNAT

Monsieur le Professeur F. TOLOT

Monsieur le Professeur Agrégé R. GILLY

Monsieur le Professeur M. BERNHEIM (In Memoriam)

Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE

Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANÇOIS

Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Monsieur le Professeur L. REVOL

Monsieur le Professeur M. JEUNE

Monsieur le Professeur Agrégé M. BETHENOD

Monsieur le Professeur P.F. GIRARD

Monsieur le Professeur Agrégé M. DEVIC

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Messieurs les Docteurs JUVANON, MANSOURI, HOLLARD et COSSON

A Monsieur le Professeur Ch. SARROUY

Nous allons avoir l'honneur de commencer notre Assistanat dans son Service. Nous le remercions pour la bienveillance avec laquelle il nous accueille et lui exprimons ici notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. GILLY.

Nous regrettons beaucoup que les circonstances l'aient empêché de faire partie du Jury de cette thèse. Il nous est difficile de lui exprimer en quelques mots tout ce que nous lui devons. Nous tenons seulement à lui dire combien l'amitié qu'il nous témoigne nous est précieuse. Notre plus cher espoir est de pouvoir travailler à nouveau à ses côtés. Qu'il soit assuré ici de notre profonde admiration et de notre très sincère et respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur A. FREDERICH

Notre travail doit beaucoup à son érudition dans le domaine du métabolisme calcique. Son enthousiasme, son accueil toujours amical et souriant nous ont conquis. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE A LA REALISATION DE CETTE THESE. EN PARTICULIER:

Monsieur le Docteur HERMIER

Ses conseils amicaux et son sens critique nous furent d'une aide très appréciable.

Monsieur le Professeur J. COTTE - Pharmacien des Hôpitaux
Et ses Internes de l'Hôpital Debrousse

A MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES DE L'INTERNAT ET DES SERVICES DE PEDIATRIE.

Nous remercions également

Madame le Docteur S. BALS AN (Paris)

Messieurs les Docteurs L. BEILIN (Londres)

R. DE LUCA (Messine)

C.E. DENT (Londres)

P. DURAND (Gênes)

A. FANCONI (Zurich)

C. GENTIL (Paris)

S. NORDIO (Gênes)

P. ROYER (Paris)

A. ROSENKRANZ (Vienne)

qui ont bien voulu nous apporter leur aide dans l'élaboration de
ce travail.

I N T R O D U C T I O N

En 1953, ALBRIGHT, observant chez des adultes atteints de lithiase rénale, une hypercalciurie sans hypercalcémie et sans cause apparente, proposait pour définir un tel syndrome, le terme d'hypercalciurie idiopathique. De nombreuses publications ultérieures se sont attachées à l'étude des caractères cliniques, biologiques et étio-pathogéniques de cette affection, dont tous les auteurs s'accordent à reconnaître la relative fréquence en pathologie adulte.

Chez l'enfant par contre, un tel syndrome fut longtemps méconnu. C'est à ZETTERSTROM, en 1957, que revient le mérite d'avoir décrit la première observation d'hypercalciurie idiopathique infantile, chez un jeune lithiasique de 11 ans. Les années suivantes, un petit nombre de cas furent rapportés, concernant des enfants d'âge variable, généralement du sexe masculin, présentant tous une hypercalciurie d'apparence primitive. Une revue de la littérature pédiatrique nous a permis de rassembler seulement 22 observations, se rattachant à cette affection.

Nous avons eu la chance d'observer récemment, dans le service du Professeur JEUNE, un nouveau cas d'hypercalciurie idiopathique : il s'agit d'un nourrisson dont l'hypercalciurie fut découverte dès l'âge de 3 mois, en présence d'un retard de croissance important, avec rachitisme et néphrocalcinose. Des signes d'atteinte rénale, avec polyurie et protéinurie tubulaire, furent mis en évidence, ainsi qu'une cataracte décelée vers le 12ème mois.

DELIMITATION DU SUJET : DEFINITION DE L'HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE

Pour une bonne compréhension du sujet, il convient d'analyser séparément les deux critères qui amènent à définir une telle entité

- l'hypercalciurie proprement dite
- le caractère "idiopathique" de cette hypercalciurie.

I - L'HYPERCALCIURIE.

A - CALCIURIE PHYSIOLOGIQUE. Dans les conditions normales, des études ont montré qu'environ la moitié du calcium plasmatique est filtré par le rein au niveau du glomérule, et que 97% de ce calcium filtré est réabsorbé activement au niveau du tubule distal; certains supposent, qu'à ce mécanisme de filtration - réabsorption, se surajouterait un processus de sécrétion de calcium, au niveau du tubule proximal.

Le principal moyen objectif d'étude de l'excrétion du calcium par le rein est le dosage de la calciurie :

- longtemps on s'est contenté, pour en apprécier le taux approximatif, de la réaction de SULKOVITCH : il s'agit en fait d'un test imprécis, appréciant la concentration de calcium dans l'urine, et non son débit. Elle ne peut avoir que la valeur de test d'alarme pour dépister une hypercalciurie.

- des méthodes plus précises permettent le dosage du calcium sur les urines de 24 heures, recueillies en totalité dans des récipients décalcifiés et acidifiés. Elles font appel soit à des techniques colorimétriques, soit à la photométrie de flamme. Aucune des méthodes utilisées n'est parfaite; les causes d'erreur sont nombreuses, rendant peut être partiellement compte des variations physiologiques importantes de la calciurie.

Chez l'enfant il est habituel d'exprimer les résultats en mg./kg./24h.

De nombreux travaux ont étudié la calciurie physiologique chez le nourrisson et l'enfant, et ses variations :

1 - Les chiffres de la calciurie moyenne rapportés par diverses statistiques varient entre 2 mg./kg./24h. (KNAPP) et 4 mg./kg./24h. (MACY)

2 - Plusieurs facteurs physiologiques sont susceptibles de modifier la calciurie :

- l'âge intervient en premier lieu : LELONG a montré que le nourrisson alimenté au lait de femme excrète plus de calcium (4,41mg./kg./24h.) que le nourrisson au lait de vache (2mg./kg./24h. environ). Par ailleurs au cours de la première année la calciurie a tendance à passer par un maximum entre le 5ème et le 6ème mois. Entre 3 et 10 ans les moyennes sont relativement stables.

- l'apport alimentaire en calcium influencerait peu le chiffre de la calciurie, du moins pour des apports variant entre 300 et 1000mg./jour (KNAPP).

- l'apport vitaminique D joue par contre un rôle primordial. La carence vitaminique abaisse la calciurie à des taux presque insignifiants, alors qu'il faut des doses excessives pour accroître sensiblement l'excrétion calcique urinaire.

- il est enfin démontré que chez un même individu il existe, pour la calciurie des variations nycthémérales (CHAPTAL et JEAN) et des variations saisonnières (ROYER et Coll).

En fait l'interprétation des chiffres est rendue très délicate par l'existence de variations individuelles très importantes. Des statistiques de ROYER, il ressort au total que :

- 77% des enfants ont une calciurie inférieure à 4 mg./kg./24h.
- 92% ont une calciurie inférieure à 6 mg./kg./24h.

B - HYPERCALCIURIE : Il est généralement admis dans ces conditions que l'on peut parler d'hypercalciurie pathologique pour des taux moyens supérieurs à 6 mg./Kg./24h., ceci en tenant compte du fait que les chiffres trouvés élevés physiologiquement ne l'ont été que transitoirement. En outre ROYER admet qu'entre 4 et 6 mg./kg./24h, une hypercalciurie peut être suspectée, son authenticité doit être jugée en fonction du contexte clinique et biologique de l'affection envisagée.

Nous adopterons également de tels critères, pour définir une hypercalciurie dans les pages qui suivent.

II - LE CARACTERE "IDIOPATHIQUE" DE L'HYPERCALCIURIE.

Qualifier une entité morbide d'idiopathique est peut être un aveu de faiblesse : en affirmant ainsi son caractère "primitif", on sous-entend sa méconnaissance de toute cause profonde au trouble envisagé. Une telle définition procède donc d'une opération d'élimination. Nous serons ainsi amenés pour définir l'hypercalciurie idiopathique, à envisager toutes les causes connues d'hypercalciurie, puis à les éliminer l'une après l'autre.

Un chapitre ultérieur sera consacré aux principaux problèmes de diagnostic différentiel. A titre de préliminaire, nous pensons qu'il est utile de rappeler les principales affections de l'enfance qui comportent une hypercalciurie.

A - LES HYPERCALCIURIES AVEC HYPERCALCEMIE ne méritent pas de commentaires car elles ne posent pas de problèmes diagnostiques. Il convient cependant de rappeler que parmi elles : l'hyperparathyroïdie primaire, l'hypervitaminose D, qu'il s'agisse d'intoxication thérapeutique ou d'hypersensibilité primitive, la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, pourraient assez exceptionnellement se présenter sous une forme hypercalciurique normocalcémique.

B - LES HYPERCALCIURIES NORMOCALCEMIQUES relèvent de causes diverses :

1 - Causes rénales :

- au premier plan de celles-ci, l'acidose tubulaire rénale idiopathique d'ALBRIGHT - LIGHTWOOD, qui - nous le verrons plus loin - pose le principal problème diagnostique avec l'hypercalciurie idiopathique, en raison d'une certaine similitude entre les tableaux cliniques et biologiques de ces deux affections.

- dans le cadre des tubulopathies, citons également comme cause

possible d'hypercalciurie le diabète phospho-gluco-aminé ou syndrome de DE TONI - DEBRE - FANCONI.

- enfin certaines néphropathies secondaires à des maladies métaboliques peuvent s'accompagner d'hypercalciurie, notamment dans l'oxalose congénitale, la cystinose et la maladie de WILSON.

2 - Les causes endocriniennes sont déjà au second plan. Parmi elles : le myxoedème congénital ou acquis, le syndrome de TURNER, les hypercorticismes endogènes ou exogènes, l'acromégalie, peuvent comporter une hypercalciurie, mais sont éliminés sans difficultés.

3 - L'hypercalciurie des nanismes dystrophiques, comme l'achondroplasie ou le syndrome de CORNELIA DE LANGE, mérite également d'être signalée, mais elle n'est jamais considérable.

4 - Les causes osseuses sont enfin représentées par les syndromes comportant une ostéoporose ou une ostéolyse accrue :

- les ostéoporoses primitives n'ont pas d'authenticité réelle chez l'enfant,

- les ostéolyses accrues peuvent se rencontrer au cours des hémopathies malignes et des carcinomatoses diffuses des os.

HISTORIQUE

Les principales étapes de la connaissance des hypercalciuries idiopathiques de l'adulte doivent être rappelées en premier lieu :

- Dès 1930, GARGILL rapportait un cas d'ostéomalacie sans autre cause apparente qu'une hypercalciurie.

- En 1940, FLOCKS observait qu'un grand nombre de lithiasiques présentaient une calciurie élevée.

- A partir de 1953 ALBRIGHT, HENNEMAN et Coll. individualisent l'affection et discutent le rôle d'une infection urinaire à staphylocoque dans sa genèse.

- Par la suite les publications d'auteurs, tels que SUTHERLAND en

1954, FEY et LEGRAIN en 1958, précisent les rapports de l'hypercalciurie avec la lithiase, tandis que d'autres décrivent l'affection chez des sujets non lithiasiques (JESSERER en 1957 et KLOTZ en 1957) et insistent sur la possibilité d'une participation osseuse à cette maladie.

- Plus récemment, des études s'efforcent d'en préciser le mécanisme physiopathologique. Elles mettent l'accent :

. sur l'intervention de la cellule intestinale, qui semble absorber le calcium de façon accrue (COTTET et VITU en 1954, GENOT en 1956, PYRAH RAPER et HODGKINSON en 1955 à 1958, BOYCE en 1958, HARRISSON en 1961, LICHTWITZ en 1961).

. sur le rôle du rein, dont le pouvoir de réabsorption tubulaire paraît diminué (JACKSON et DANCATER en 1959), et la possibilité d'un déficit du pouvoir de concentration urinaire, associé à l'hypercalciurie (GILL et BARTTER en 1961).

- deux écoles vont dès lors opposer les partisans d'une entéropathie primitive qu'ils nomment "diabète calcique entérorénal", et ceux qui restent fidèles à la notion d'hypercalciurie idiopathique en tant que tubulopathie primitive.

- sur le plan thérapeutique enfin, les études de LAMBERG en 1959, et de LICHTWITZ en 1961 mettent l'accent sur l'action hypocalciuriente des sulfamides diurétiques.

Chez l'enfant, les premières observations d'hypercalciurie idiopathique, rapportées par ZETTERSTROM en 1957 et ROSENKRANZ en 1958, concernent des sujets porteurs de lithiase urinaire.

- DURAND en 1959 en publie un nouveau cas chez un enfant nain et porteur de séquelles de rachitisme,

- la première étude approfondie de la question est réalisée en 1962 par ROYER et Coll : ces auteurs rapportent 4 cas d'hypercalciurie idiopathique et insistent sur l'intensité du retard de croissance et le caractère tubulaire de l'atteinte rénale, qui s'associe à l'hypercalciurie.

- la même année, GENTIL, ALAGILLE et Coll. soulignent l'incidence de l'hypercalciurie sur le squelette et la croissance, à propos de 2 cas d'hypercalciurie avec nanisme, rachitisme et protéinurie.

- c'est au tour de A. FANCONI, en 1963, de rapporter deux nouveaux cas analogues, comportant en outre une néphrocalcinose.

- une telle complication est également observée par BEILIN et CLAYTON qui, en 1964, à propos d'une nouvelle observation discutent les rapports de cette néphrocalcinose avec l'hypercalciurie.

- la même année, DENT et Coll. décrivent chez deux jeunes hypercalciuriques les mêmes altérations osseuses que celles observées par GENTIL, définissant ainsi un syndrome de "Rachitisme hypercalciurique avec lésion tubulaire rénale".

- en 1965, les auteurs italiens mettent à leur tour l'accent sur cette affection. Une nouvelle observation est apportée par NORDIO, qui évoque la possibilité, comme chez l'adulte, d'un trouble d'absorption intestinale à l'origine de l'hypercalciurie.

En Août 1965, DE LUCA et GUZETTA, rapportant le cas de 4 frères, tous atteints d'hypercalciurie idiopathique, fournissent un argument de poids en faveur du caractère génétique de l'affection, déjà évoqué par BEILIN.

- la même année une autre observation, avec lithiase, est signalée par G. FANCONI.

- tout récemment enfin, ROYER et Coll., dans une revue générale de la question, analysent deux nouvelles observations et ouvrent des horizons thérapeutiques, en démontrant l'action hypocalciuriente du régime pauvre en chlorure de sodium.

Notre propre observation vient compléter cette liste. Il est probable que celle-ci s'allongera considérablement au cours des années à venir : à notre connaissance, d'autres cas (ROYER, NORDIO) sont actuellement à l'étude.

PRESENTATION DE NOTRE TRAVAIL :

Dans une première partie nous relaterons notre observation et les observations de la littérature.

Après un chapitre consacré aux données étiologiques et à la symptomatologie clinique de l'affection, nous étudierons les principaux éléments du tableau biologique, dominé par l'hypercalciurie, le syndrome de carence calcique et les signes rénaux.

Puis seront envisagés rapidement l'évolution et le pronostic, ainsi que les éléments du diagnostic, qui est essentiellement un diagnostic différentiel.

Nous évoquerons ensuite, sans prétendre les résoudre complètement, les principaux problèmes physiopathologiques, posés par l'hypercalciurie idiopathique de l'enfant.

Les méthodes thérapeutiques, à visée étiologique et symptomatique seront brièvement analysées.

Nous terminerons en discutant la place nosologique de l'affection, en particulier ses rapports avec le diabète calcique de l'adulte.

o

o o

o

CHAPITRE I

LES OBSERVATIONS D'HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE

CHEZ L'ENFANT.

I - OBSERVATION PERSONNELLE

(Clinique Médicale Infantile A - Hôpital Debrousse - Pr. JEUNE).

Eric T..., né le 31.7.1963 est hospitalisé le 22.11.1963 à l'Hôpital Debrousse pour des troubles digestifs en apparence banaux, une hypotrophie avec stagnation pondérale.

Antécédents familiaux : les parents, non consanguins, sont bien portants. Une soeur de 4 ans est en bonne santé.

Antécédents personnels : Eric est né d'une deuxième grossesse, à terme. A la naissance, il pesait 2.900 g.; sa taille n'a pas été mesurée.

Aucune circonstance pathologique n'a été relevée pendant la grossesse. L'accouchement a été normal, l'enfant a crié immédiatement.

Il a été nourri au sein pendant le premier mois, puis passé à l'allaitement artificiel. Le développement s'est effectué normalement jusqu'à l'âge de deux mois et demi, l'enfant pesait alors 4.400 grs.

Par la suite, sont apparus des vomissements fréquents, associés à une température subfébrile, irrégulière, aboutissant à une stagnation pondérale. L'enfant a reçu à domicile un traitement antibiotique et deux injections de gamma globulines. Il n'a jamais reçu de vitamine D.

Examen clinique à l'entrée : on est frappé d'emblée :

1 - par la petite taille de l'enfant, véritable nanisme. A 15 semaines, il mesure 55 cm. (moins 3 déviations standard), soit un âge statural de 6 semaines.

On est en présence d'un nanisme harmonieux.



FIG. 1. — T... Eric : Aspect général à l'âge de 20 mois.
Nanisme et séquelles de rachitisme.



FIG. 2. — T... Eric : Aspect du fond de l'œil : Dépigmentation diffuse de la rétine.
opacité blanchâtre en étoile de la macula.



Fig. 3 a. — (23-11-63). Aspect initial : rachitisme modéré.



Fig. 3 b. — (28-4-64). Réparation du rachitisme après traitement vitaminique D.



Fig. 3 c. — (20-8-64). Rechute du rachitisme.



Fig. 3 d. — (5-5-66). Séquelles de rachitisme.
Ostéoporose diffuse.



FIG. 4 a. — (17-12-63). Néphrocalcinose : aspect initial.

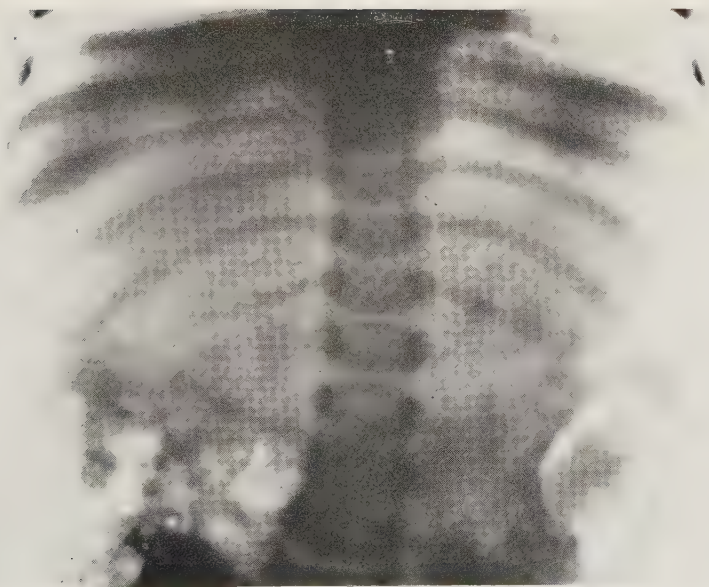


FIG. 4 b. — (10-4-65). Néphrocalcinose : Aggravation.

Autres mensurations :	poids	4.430 g.
	périmètre cranien	38 cm
	périmètre thoracique	37 cm

On ne note pas de retard psycho-moteur, autant qu'on puisse en juger à cet âge.

2 - par la présence de signes cliniques de rachitisme déjà notables (chapelet costal, nouures épiphysaires).

On constate très rapidement que la courbe de poids est capricieuse, stagnante dans l'ensemble. La courbe thermique est également irrégulière avec de fréquents clochers fébriles à 39° ou plus, survenant sans cause apparente et s'accompagnant d'un léger état de déshydratation.

L'examen des sphères cardio-vasculaire , pleuro-pulmonaire , digestive , et O.R.L. est négatif, de même que l'examen neurologique.

L'E.C.G. est normal. La T.A. est à 8.

La cuti est négative.

Il n'existe pas de signe clinique de spasmophilie.

Le F.O. révèle une légère dépigmentation diffuse de la rétine et une tache pigmentée en étoile sur la macula (cf. Fig. 2).

Un examen de la moelle osseuse n'a pas montré de cristaux de cystine.

Bilan radiologique :

Radiographie thoracique : coeur et poumons normaux.

Radiographies du squelette: présence de signes de rachitisme débutant , avec élargissement des métaphyses dont la bordure est floue et irrégulière formant à la périphérie de petits spicules; chapelet costal. Le rachitisme est modéré, non fracturaire, mais la réaction ostéoïde au niveau des métaphyses est très faible (cf. Fig 3a).

Une radiographie d'abdomen sans préparation révèle d'indiscutables images de néphrocalcinose, visibles sur le cliché simple sous forme de petite taches opaques irrégulières, juxtaposées suivant un arc de cercle, au niveau des deux régions lombaires, prédominant du côté gauche (cf. Fig. 4a).

Des coupes tomographiques de face visualisent plus nettement cet aspect : calcifications diffuses du parenchyme rénal s'étendant de la corticale vers les papilles.

Les urographies intraveineuses montrent un retard d'élimination du produit de contraste : les arbres urinaires ne sont imprégnés que 30 minutes après injection et de façon médiocre, mais on ne note aucune anomalie pyélo-calicielle, ni de malformation des voies excrétrices. L'aspect n'évoque en rien une spongieuse rénale.

Bilan biologique à l'Entrée :

1 - Dans le sang :

- Hémogramme : G.R. = 3.910.000 - G.B. = 14.900 - hémoglobine = 11,20 g./l.. Formule normale pour l'âge. Cholestérol = 2,80G./l.
- Ionogramme : Cl = 107 meq./l. - Na = 144 meq./l. - K = 4,5meq./l. réserve alcaline = 36,6 vol./l. - protéines totales = 57 g./l. osmolarité = 300 mOsm./l. - Urée = 0,34 g./l. - hématocrite = 35%.
- pH sanguin le 19.12.1963 = 7,38.

Bilan phosphocalcique :

- Calcémie = 48 mg. par litre - phosphorémie = 31 mg. par litre - phosphatases alcalines = 5,15 unités Bodansky - Citratémie = 17 et 19 mg. par litre.

2 - Dans les urines :

- Diurèse = 300 à 400 cc par 24h.
- Protéinurie ++ (0,10 à 0,40 g./l.)
- Examen du culot : présence de pus. Compte d'Addis : 1.000 hématies par minute - 133.000 leucocytes/minute.
- Uroculture : pousse de colonies de Klebsiella et entérocoque.
- pH urinaire = 6, réserve alcaline inférieure à 10 vol.
- électrolythes urinaires : Cl = 11 meq./24h. - Na = 14 meq./24h. K = 12 meq./24h.
- Calciurie = 10 mg./kg./24h.
- Phosphaturie = 21 mg./kg./24h.
- Citraturie = 4,8 mg./kg./24h.

De ce bilan initial, on retient finalement deux types d'anomalies :

1 - Perturbation du métabolisme phospho-calcique avec :

- Hypercalciurie nettement pathologique.
- Hypocalcémie majeure allant de pair avec un rachitisme évolutif, avec une phosphorémie à la limite inférieure de la normale et des phosphatases alcalines non augmentées.

2 - Signes d'atteinte rénale avec, protéinurie de taux modéré, pyurie avec bactériurie, s'associant à une néphrocalcinose radiologique déjà considérable.

En présence d'une telle association, la discussion va s'orienter autour de deux hypothèses : acidose tubulaire chronique idiopathique ou hypercalciurie idiopathique. Le résultat des

explorations complémentaires permettra finalement de porter le diagnostic d'hypercalciurie idiopathique.

Au cours des deux ans et demi qui suivirent l'admission de notre malade à l'Hôpital, l'évolution clinique s'avéra particulièrement mouvementée, émaillée de multiples incidents. L'état de l'enfant, sans cesse alarmant, obligea à recourir à une gamme étendue de mesures diététiques et thérapeutiques; l'incertitude initiale du diagnostic amena à multiplier les épreuves biologiques pendant de nombreux mois. Aussi l'exposé de cette observation s'avère-t-il particulièrement délicat : afin de nuire le moins possible à sa clarté, il nous a paru nécessaire de relater en premier lieu les étapes de cette évolution, puis d'analyser à part les différentes composantes du syndrome biologique en même temps que leur propre évolution.

A - EVOLUTION CLINIQUE.

Devant la constatation d'un rachitisme avec hypocalcémie majeure, sans doute responsable d'une crise convulsive généralisée survenue peu de temps avant son entrée à l'Hôpital, l'enfant fut soumis d'emblée à un traitement vitamino-calcique : Vit D 2 300.000 U.I. en une seule prise; calcium per os : 100mg. par jour, sous forme de gluconate. Sous l'effet de ce traitement, on assiste à une amélioration progressive du rachitisme : en Janvier 1964, parallèlement à une normalisation de la calcémie, les clichés osseux montrent une apposition calcique satisfaisante au niveau des métaphyses (Fig. 3b).

Toutefois, l'état de l'enfant reste précaire : bien que la taille ait gagné 2cm. en un mois et demi, la courbe de poids reste médiocre n'atteignant pas 5 kg., sans doute parce que l'enfant continue à présenter de fréquents clochers fébriles, accompagnés de vomissements et de signes de déshydratation. Cette fièvre étant attribuée à l'infection urinaire, un traitement désinfectant spécifique est administré de façon continue en fonction des données d'antibiogrammes urinaires successifs (FURADOINE, TETRACYNE-OLEANDOMYCINE, COLIMYCINE I.M., TIFOMYCINE). Si à la longue, l'infection urinaire est relativement bien jugulée (disparition de la bactériurie, leucocyturie minime, et intermittente), par contre, l'état fébrile n'est pas influencé par ces traitements.

En Février 1964, devant la persistance de signes d'atteinte rénale, l'enfant est soumis de façon empirique à un régime pauvre en CINA (lait PENNAC). A cette époque est également entrepris un traitement alcalinisant (1,50 gr de bicarbonate de soude par jour et per os, pendant 24 jours). De tels essais se soldent par un échec sur le plan clinique.

On est de plus en plus frappé de l'état de déshydratation chronique de l'enfant, qui paraît assoiffé. En outre, on remarque une certaine tendance polyurique : diurèse atteignant 300 à 450 cc/jour (normale = 115 à 310 cc par jour pour LELONG). Cette constatation, en même temps que l'authentification d'un trouble de concentration urinaire, amène à administrer quotidiennement dès le 12 Mars 1964 un excédent liquidien (200 à 300 cc par jour d'eau d'EVIAN), en plus des biberons). Le résultat est assez spectaculaire : cédation immédiate des clochers fébriles, léger gain pondéral (5.300 gr en Avril), accroissement statural de 2 cm en un mois et demi.

Cette amélioration est malheureusement transitoire, la situation étant aggravée par de gros troubles de la sphère phospho-calcique : entre temps, l'hypocalcémie a en effet rechuté, moins de deux mois après le premier traitement vitamino-calcique. Une nouvelle cure (300.000 U.I. de Vit. D2 en une prise, 250 mg de calcium par jour pendant 6 jours), ramènera transitoirement la calcémie à des taux normaux, mais pour peu de temps.

En Juin et Juillet 1964, alors que la calcémie oscille entre 55 et 60 mg par litre, de nouveaux clichés osseux montrent la réapparition de signes de rachitisme. En raison de la bonne tolérance clinique de l'hypocalcémie, et du risque d'aggravation de la néphrocalcinose par des doses excessives de Vit D, on s'abstient temporairement de cette thérapeutique.

Fin Juillet 1964, l'enfant est âgé de 1 an : il pèse 5.300gr (moins 4 D.S. ; âge statural = 5 mois), il ne se tient pas encore assis.

Les mois suivants, dans l'espoir de réduire l'hypercalciurie sont entreprises successivement :

- de Juillet à Août : une nouvelle cure d'alcalinisants (bicarbonate de soude : 1,50 gr par jour pendant 35 jours) totalement inefficace.

- A partir du 14 Septembre : une cure d'ESIDREX (1/2 comprimé par jour). Celle-ci doit être interrompue au bout de 5 jours, l'enfant ayant présenté un état de déshydratation aigüe gravissime, par spoliation hydro-saline, pour lequel il doit être réhydraté par perfusion I.V.

Pendant cette période les clochers fébriles sont réapparus tandis que le poids reste désespérément stationnaire et l'état général précaire. Comme on retrouve à plusieurs reprises une pyurie, un traitement désinfectant urinaire est administré de façon continue du 15 Juin au 5 Septembre 1964 (successivement NIBIOL, COLIMYCINE I.M., PENICLINE, FURADOINE). Une fois de plus, l'infection urinaire est bien jugulée, alors que la fièvre persiste. En fait, cette pyrexie est bien imputable à des épisodes de déshydratation répétés, secondaires à la polyurie insuffisamment compensée par l'apport liquidien oral, et sans doute aggravés par les températures ambiantes élevées en cette période estivale. D'ailleurs, à partir du mois d'Octobre, la fréquence des accès fébriles diminue nettement.

A noter, au cours de ces mois d'été, l'apparition d'une anémie hypochrome (3.700.000 G.R.; 7,30 gr d'hémoglobine), incomplètement corrigée par un traitement martial prolongé et une transfusion sanguine de 75 cc.

En ce qui concerne le rachitisme, on assiste à cette époque à une véritable rechute. Dès le mois d'Août, les radiographies des membres inférieurs montraient des images de rachitisme en pleine évolution avec flou épiphysaire, élargissement des métaphyses dont la bordure est érodée, périostite feuilletée au niveau des diaphyses (Fig 3c). Cet aspect va en s'aggravant au cours des clichés successifs. En même temps la calcémie s'abaisse à 52 mg./l.; toutefois, un électromyogramme pratiqué alors, ne montre pas de signe de tétanie. On redonne début Octobre 300.000 U.I. de Vit D2 et 250 mg par jour de calcium pendant 15 jours. La calcémie remonte à la normale en moins de 15 jours, mais un mois plus tard, elle est retombée à 51 mg tandis que le rachitisme est très imparfaitement reconstruit.

De plus, le tableau clinique va s'enrichir à cette époque d'une donnée du plus haut intérêt: un examen ophtalmologique à la lampe à fente (Docteur Tavernier) va en effet révéler chez notre jeune malade, alors âgé de 15 mois, de petites opacités blanchâtres au niveau des couches postérieures des deux cristallins. Absentes aux premiers examens et d'aspect non congénital, ces anomalies ont certainement la signification d'une cataracte tétanique.

Comme l'hypocalcémie a paru rechuter dès l'arrêt du calcium per os, on institue à partir du 12.1.1965 une calcithérapie à la dose de 500 mg de calcium par jour sous forme de gluconate. On assiste rapidement à une remontée de la calcémie qui dès lors se maintiendra à des taux normaux. Néanmoins, la courbe de poids demeure en plateau, inférieure à 6 kg, sans autre explication qu'une anorexie marquée et de fréquents vomissements. Parallèlement, le gain statural est nul (67 cm en Mars contre 66 cm en Octobre).

Fin Mars 1965, comme l'état fonctionnel rénal ne s'est pas sensiblement aggravé depuis un an, on substitue au régime pauvre en CINA poursuivi jusque là, un régime normal, tout en poursuivant la calcithérapie et le supplément hydrique quotidien. A partir de cette époque une nette progression va s'amorcer: amélioration de l'état général, apyréxie, récupération de l'appétit, démarrage staturo-pondéral. En trois mois, le poids passe de 6kg à 8 kg, la taille augmente de 3cm. Au cours de cette période, les signes d'infection urinaire sont absents.

En Mai 1965, est entrepris un traitement à l'hydrofluméthiazide (LEODRINE), dans le but de réduire la calciurie. Ce traitement sans grande efficacité, a été bien toléré cliniquement pendant trois semaines, puis responsable de vomissements les 15 jours suivants.

A partir du 6 juillet, toute thérapeutique est arrêtée, un

régime diététique normal pour l'âge sera dès lors poursuivi.

Le 30.7.1965, Eric est âgé de deux ans. D'un rapide bilan clinique on doit retenir les éléments suivants :

1 - L'intensité du nanisme, qui s'est aggravé dans l'ensemble au détriment d'une croissance très irrégulière:

- taille = 71 cm (moins 5 D.S.), âge statural = 9 mois.
- poids = 8.100 gr.

2 - Malgré un retard moteur (se tient assis, mais ne marche pas encore), le développement psycho-intellectuel est presque normal. Le quotient intellectuel sera chiffré à 85 quelques mois plus tard (Docteur MAER).

3 - Il persiste des séquelles cliniques de rachitisme (incurvation fémoro-tibiale), mais radiologiquement ce rachitisme est guéri, laissant place à une ostéoporose diffuse modérée.

4 - L'examen ophtalmologique à la lampe à fente retrouve la cataracte dont les caractères ne se sont pas modifiés depuis le précédent examen.

5 - Les radiographies des régions lombaires visualisent très nettement la néphrocalcinose bilatérale dont, l'aspect apparaît légèrement accentué (Fig 4b).

6 - On remarque enfin, des dystrophies des dents qui présentent une curieuse teinte jaunâtre.

Au cours de sa troisième année, l'enfant est gardé en milieu hospitalier; il est transféré en Novembre 1965 à l'Hôpital Renée Sabran à Giens (Service du Docteur GILLY).

Devant l'échec relatif des tentatives thérapeutiques jusque là entreprises, on se contente toujours d'administrer une ration hydrique supplémentaire d'un litre par jour environ. La croissance pondérale est assez satisfaisante, alors que le gain statural reste très médiocre à 32 mois, Eric pèse 10 kg 200 et mesure 75,5 cm (moins 5 D.S.; âge statural = 12 mois). L'état général est assez bon, de même que le développement psycho-moteur (marche avec une aide, prononce quelques mots).

Toutefois, fin Février 1966, on assiste à une récurrence de l'infection urinaire qui sera difficilement jugulée par les traitements désinfectants (successivement RUFOL, FURADOINE, puis COLIMYCINE I.M., en raison d'une pyurie à Pyocyanique). En même temps, on constate la réapparition d'une hypocalcémie modérée (70 mg par litre). De nouvelles radiographies osseuses montrent des modifications au niveau des métaphyses qui s'élargissent et dont la bordure prend un aspect flou et irrégulier : on assiste sans nul doute à un début de rechute du rachi-

tisme. Le problème d'une reprise du traitement "amino-calcique va à nouveau se poser. Il sera sans doute entrepris par nécessité, et sans grand enthousiasme, chez un malade dont la néphrocalcinose apparaît modérément, mais indéniablement accentuée sur les dernières radiographies

B - ETUDE BIOLOGIQUE.

Nous allons maintenant envisager les principaux symptômes biologiques présentés par notre malade, en analysant leur évolution et les épreuves statiques et dynamiques auxquelles a donné lieu leur étude.

Pour la commodité de l'exposé, nous les grouperons en trois grands syndromes :

- le syndrome rénal
- l'hypercalciurie
- le syndrome de carence calcique.

1 - LE SYNDROME RENAL

a) Nous ne reviendrons pas sur l'infection urinaire: nous avons vu plus haut qu'elle a facilement cédé au traitement anti-infectieux. Notons qu'elle a laissé place à une leucocyturie aseptique, retrouvée de façon intermittente (10 à 25 leucocytes/mm³).

Il n'a jamais été décelé d'hématuries microscopiques.

b) La protéinurie, elle aussi évolua de façon variable : à certains examens, elle est retrouvée soit à l'état de traces, soit à des taux de l'ordre de 0,05 à 0,10 g./l. n'ayant atteint qu'une seule fois un gramme/l.

L'immuno-électrophorèse et l'électrophorèse en gel d'amidon des urines (Docteur MANUEL) montrent :

- le 24.12.63 : une protéinurie de type tubulaire caractéristique (importantes post-albumines + composant bêta C typique) avec quelques éléments pouvant faire penser à une petite réaction glomérulaire surajoutée.

- le 30.4.1964 : tracé moins caractéristique avec un fond de protéinurie physiologique : ce tracé pouvant évoquer une atteinte glomérulaire.

- Le 13.1.1966 : Présence importante d'albumine + important composant bêta C et post-albumine : tracé mixte de type tubulaire et glomérulaire, pouvant évoquer une pyélonéphrite ou une tubulopathie avec lésions glomérulaires.

c) Le pouvoir de concentration du rein s'avèra très nettement altéré :

- la polyurie, rapidement manifeste, fut exacerbée considérablement par un apport liquidien quotidien supplémentaire. Voici à titre d'exemple quelques chiffres de diurèse :

à 6 mois	:	300 à 450 cc / 24 h.	(régime normal)
à 1 an	:	550 à 750 " "	(+ 300 à 500 cc per os)
à 18 mois	:	900 à 1200 " "	(+ 600 à 800 " " "
à 2 ans	:	800 à 1200 " "	(+ 800 à 1000 " " "

- Le déficit du pouvoir de concentration s'extériorisa d'emblée

. à l'étage plasmatique par une élévation globale et permanente de la concentration en électrolytes, l'osmolarité sanguine, dépassant généralement 320 mOsm. lors des premiers mois, avec des pics fréquents correspondant aux accès thermiques.

. à l'étage urinaire par une concentration en électrolytes faible avec densité urinaire maxima spontanée ne dépassant jamais 1007.

- Une courte épreuve de soif fut pratiquée le 22.1.1964 dans le but de confirmer ce trouble de concentration (cf. Tableau I). Très mal tolérée cliniquement (fièvre, perte de poids), l'épreuve ne put être prolongée au-delà de 6 heures. L'absence de toute concentration urinaire se manifesta :

. par l'absence d'augmentation de concentration des électrolytes urinaires,

. par l'absence d'élévation de l'osmolarité urinaire qui s'abaissa même légèrement.

. par le taux élevé des électrolytes et de l'osmolarité plasmatique en fin d'épreuve.

- L'évolution du trouble de concentration fut typiquement celle observée dans tout diabète insipide néphrogénique : l'administration d'une ration hydrique supplémentaire, quantitativement adaptée aux pertes urinaires et sans cesse accrue au fur et à mesure des mois, fut responsable d'une amélioration clinique certaine, d'une normalisation de l'électrolythémie et de l'osmolarité sanguine, ceci au prix d'une forte accentuation de la polyurie, la diurèse atteignant et dépassant même un litre par jour, alors que l'osmolarité urinaire reste continuellement basse.

Si donc la mise en évidence d'un trouble de concentration ne posa pas de problèmes particuliers, on se heurta à de réelles difficultés d'interprétation en ce qui concerne :

d) La régulation de l'équilibre acido-basique.

Comme nous l'avons noté plus haut, l'enfant présentait lors des six premiers mois de son hospitalisation une acidose sanguine :

TABLEAU I

T... Eric : Epreuve de soif de 6 heures

Heures	SANG		URINES		
	Cl -	Osmolarité	Diurèse	Cl - mEq/l	Osmolarité
7 h. 30 à 10 h. 30	---	---	40 cc	35 mEq	154 mOsm/l
10 h. 30 à 13 h. 30	130 mEq	335 mOsm	30 cc	30 mEq	135 mOsm/l

TABLEAU II

T... Eric : Epreuve d'acidification au Chlorure d'Ammonium (novembre 1964)

		1 ^{er} jour témoin	2 ^e jour témoin	Sous CINH ₄ : 10 mEq/24 h.					Après arrêt du CINH ₄
				1	2	3	4	5	
pH	12 h. 30	6,6	6,7	5,4	5,8	6	5,8	5,7	5,7
	17 h. 30	6,4	6,4	5,4	5,6	5,9	5,8	5,8	6,4
RESERVE	12 h. 30	10	23	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9
ALCALINE	17 h. 30	11,7	10,5	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9
vol./litre									
ACIDITE TITRABLE mEq/24 h.		4,1	4,6	6,15	6,65	7,42	7,30	8	
NH ₄ ⁺ mEq/24 h.		43,7	53	85,6	70	67,8	70	50	
Cl - mEq/24 h.		14,4	19,1	20	29	26,8	26,8	33,2	
Na ⁺ mEq/24 h.		12,1	11,6	9,9	10,4	14,8	8,1	10,7	
K ⁺ mEq/24 h.		21,6	21,2	15,4	19,9	19,8	18,6	21,4	
CALCIURIE mg/24 h.		78,6	81,5	75,5	84,5	99	75	100	
PHOSPHATURIE mg/24 h.		212	244	206	232	242	156	196	
CITRATURIE mg/24 h.		84	83					85,5	
SANG	pH	7,29		7,30					
	RA vol./l.	42,4		37,6					
	Cl - mEq/l.	109		104					

- pH abaissé au-dessous de 7,35, ayant atteint une fois, 7,17 spontanément,
- La chlorémie se trouvant généralement élevée,
- le pH urinaire oscillant spontanément entre 6 et 6,5.

L'hypothèse d'une acidose chronique idiopathique avec hypercalciurie fut soulevée à cette époque. Toutefois, un certain nombre de remarques s'imposaient d'emblée :

- l'hyperchlorémie s'accompagnait d'une élévation globale et parallèle du taux des autres électrolytes sanguins, et pouvait s'expliquer par le seul trouble de concentration. Il n'existait d'ailleurs aucun parallélisme entre les variations de la chlorémie et celles de l'acidose sanguine.
- le taux de la réserve alcaline sanguine, à l'opposé du pH, se maintenait à des valeurs normales supérieures à 40 vol./l., alors que la R.A. urinaire était constamment inférieure à 10 vol.
- parallèlement à l'acidose, on observait une hyperazotémie modérée et variable (0,20 à 0,91 gr./l.). Ces deux perturbations pouvaient très bien être considérées comme des manifestations d'insuffisance rénale secondaire.

Cette dernière hypothèse s'est trouvée confirmée ultérieurement et bien qu'il n'ait jamais été possible de faire entière lumière sur ces troubles complexes de l'équilibre acido-basique, plusieurs arguments de poids amenèrent à rejeter le diagnostic d'acidose d'ALBRIGHT :

- Au cours de la deuxième année, on assista à une régression spontanée et durable de l'acidose sanguine. Actuellement, et en dehors de tout traitement, les taux du pH et de la R.A. plasmatique sont strictement normaux.

- Deux épreuves d'acidification au CINH₄ furent pratiquées en vue d'étudier le pouvoir d'acidification du rein. La technique utilisée est la suivante : le CINH₄ est administré pendant 5 jours, théoriquement à la dose de 100 meq/m². On mesure dans le sang, la veille du premier jour de l'épreuve et le 5ème jour : pH, R.A., ionogramme, calcium, phosphore et acide citrique. Dans les urines : sont dosés, les deux jours témoins avant l'épreuve et chacun de 5 jours de l'épreuve : le pH et la R.A. sur deux échantillons quotidiens, l'acidité titrable, l'ammoniaque, les autres ions (Cl, Na, K), le calcium, les phosphates, l'acide citrique, toutes ces valeurs étant exprimées en débit par 24h. :

. une première épreuve fut réalisée en Janvier 1964 en pleine période acidotique. L'enfant reçut pendant 5 jours 20 meq/24h. de CINH₄. La médication fut mal tolérée entraînant de fréquents vomissements et par conséquent le rejet d'une partie de la dose administrée. Aussi les résultats de l'épreuve sont-ils difficilement interprétables, et les anomalies observées (baisse du pH sanguin de 7,30 à 7,20, absence d'élévation de l'ammoniurie) sont en partie imputables aux mauvaises

conditions techniques de l'épreuve. Notons néanmoins que le pH urinaire est passé de 6,4 à 4,8 au 3ème jour de l'épreuve, ce fait traduisant une acidification très correcte.

. Une deuxième épreuve fut entreprise fin Novembre 1964 (cf. Tableau II). La dose administrée fut réduite, pour des raisons de prudence, à 10 meq/24h. et put ainsi être absorbée en majeure partie. Les résultats obtenus sont les suivants : le pH sanguin et la R.A. restent inchangés au 5ème jour de l'épreuve; le pH urinaire entre 6,4 et 6,7 avant CINH_4 s'abaisse dès le premier jour à 5,4 et reste à un taux inférieur à 6 pendant toute l'épreuve.

L'élévation du chlore et des cations NH_4^+ et H^+ est proportionnelle à la quantité de CINH_4 ingérée; notons cependant que si le chlore et l'ammoniurie atteignent des taux élevés, par contre l'acidité titrable reste très basse, constatation habituelle chez le nourrisson qui est doué d'un faible pouvoir tampon urinaire.

Ainsi dans les deux cas, le pH urinaire s'est abaissé dès le début de l'épreuve à des valeurs inférieures à 5,5 : cette seule constatation élimine une acidose tubulaire primitive.

- A titre de contre-épreuve, l'enfant fut soumis à deux reprises à un traitement alcalinisant sous forme de bicarbonate de soude (1g,50 de CO_3HNa / 24h. per os). Dans l'acidose d'ALBRIGHT, on assiste à une nette réduction de la calciurie sous l'effet du traitement. Ce ne fut pas le cas chez notre malade :

. lors de la première épreuve (Février 1964), la calciurie resta élevée, à 7,1 mg./kg./24h. au bout de 15 jours de traitement, puis s'abaisse à 2,5. Parallèlement, l'état clinique de l'enfant s'aggravait et s'élevait à 0,90 g./l., si bien qu'on peut mettre cette chute de la calciurie sur le compte d'une insuffisance glomérulaire. D'ailleurs cet abaissement persista au cours des semaines qui suivirent l'arrêt du traitement.

. Une deuxième cure d'alcalins fut réalisée en Juillet-Août 1964: au bout d'un mois de traitement la calciurie restait à un taux élevé (7 à 9 mg./kg./24h.).

Ainsi donc l'acidose présentée de façon certaine mais transitoire, par notre malade, loin de représenter le primum movens de la maladie envisagée, s'intègre bien dans le cadre d'une néphropathie complexe, à propos de laquelle il convient d'envisager en dernier lieu

e) les perturbations de la fonction glomérulaire.

Si celles-ci ont existé à un moment de l'évolution, rien ne permet d'affirmer qu'elles étaient sous la dépendance d'une insuffisance rénale chronique.

- L'azotémie fut toujours trouvée à des taux très variables : tantôt normale, tantôt de façon élevée, approchant 1 g./l., elle n'a pas paru s'accroître de façon notable au cours de l'évolution.

- Il en est de même pour la clearance de l'urée dont voici à titre

d'exemple deux chiffres très discordants :

. le 8. 3.64	:	66 cc/mn:	1,73 m2
. le 14.10.64	:	11 " "	" "

- Il est intéressant de noter qu'à une période où l'urée atteignait le taux de 0,91 g./l., la calciurie s'abaissait à 2mg./kg./24h. tandis que la clearance des phosphates ne dépassait pas 5 cc;/mn./1,73 m2. Une telle coïncidence reflète certainement une réduction passagère de la filtration glomérulaire.

- La clearance de la créatinine endogène témoigne par contre d'une filtration glomérulaire normale à l'époque où elle a été évaluée (144 cc/mn/ 1,73m2).

Quant à la biopsie rénale, elle n'a pas été pratiquée en raison de l'état précaire de l'enfant et des renseignements précis apportés par la seule radiologie (néphrocalcinose); elle eut sans doute montré un aspect de néphrite interstitielle : l'association protéinurie, leucocyturie aseptique alternant avec des poussées d'infection urinaire, acidose et azotémie transitoire, plaide fortement en faveur de ce type de lésion.

De toute façon, la symptomatologie rénale est indissociable du trouble essentiel présenté par notre malade :

2 - L'HYPERCALCIURIE

Des multiples évaluations de la calciurie, effectuées au cours des deux ans d'hospitalisation de notre patient, il convient de déduire un certain nombre de constatations :

a) Evolution spontanée :

- Moyenne sur 16 calciuries mesurées sous régime normal et en dehors de toute épreuve biologique : 8,8 mg./kg./24h.

- Les variations spontanées de la calciurie sont importantes; toutefois, deux valeurs sur 16 seulement sont inférieures à 6 mg./kg./24h.

Valeurs extrêmes	:	minimum	:	3,5 mg./kg./24h.
		maximum	:	15 " " "

Ces variations n'ont pas de caractère saisonnier et sont assez anarchiques.

- De façon globale et à longue échéance, on peut considérer que l'Hypercalciurie n'a été influencée ni par le temps, ni par les divers traitements et régimes auxquels a été soumis notre malade comme en témoignent les chiffres suivants : (moyenne de 3 examens).

. à 3 mois	(Novembre 1963)	:	9 mg./kg./24h.
. à 2 ans 3 mois	(Novembre 1965)	:	9 mg./kg./24h.

b) Action propre de divers facteurs diététiques et thérapeutiques sur la calciurie :

- La Vit. D, la calcithérapie per os, n'ont pas majoré la calciurie

TABLEAU III

T... Eric : Action de l'hydrofluméthiazide (LEODRINE) sur la calciurie

DATES	10-5 1965	11-5 au 17-5 1965	18-5 au 29-5 1965	30-5 au 14-6 1965	
TRAITEMENT	0	LEODRINE : 12,5 mg/j.	LEODRINE 25 mg/j.	LEODRINE : 25 mg/j.	
REGIME	NORMAL	NORMAL	NORMAL	SANS SEL	
CALCIURIES mg/kg/24 h.	3	3 — 7,1 — 13,4	36	2,66 — 4,5 — 5,3	
URINES	Cl ⁻ mEq/24 h.	17	13,5 — 17	19	14 — 30,5
	Na ⁺ mEq/24 h.	17	15 — 17,5	20	20 — 19
	K ⁺ mEq/24 h.	19	22,5 — 10	24	24 — 26
DIURESE cc/24 h.	1120	900 à 1000	780	850 à 1000	

TABLEAU IV

T... Eric : Epreuve de perfusion calcique
(1500 mg de Ca/m² pendant 12 heures, le 22-2-1966)

	1 ^{er} JOUR Veille de la perfusion	2 ^e JOUR		3 ^e JOUR Lendemain de la perfusion
		Perfusion	12 heures après la perfusion	
CALCEMIE mg/l.	71	115		79
PHOSPOREMIE mg/l	41	43	37	37
CALCIURIE mg/12 h.	59,5	119,2	73,1	50,7
PHOSPHATURIE mg/12 h.	126	64,4	66,7	126,5
% DE REABSORPTION DES PHOSPHATES	94,2 %	96 %	94,3 %	94 %
COEFFICIENT DE FIXATION DU CALCIUM = 70 %				

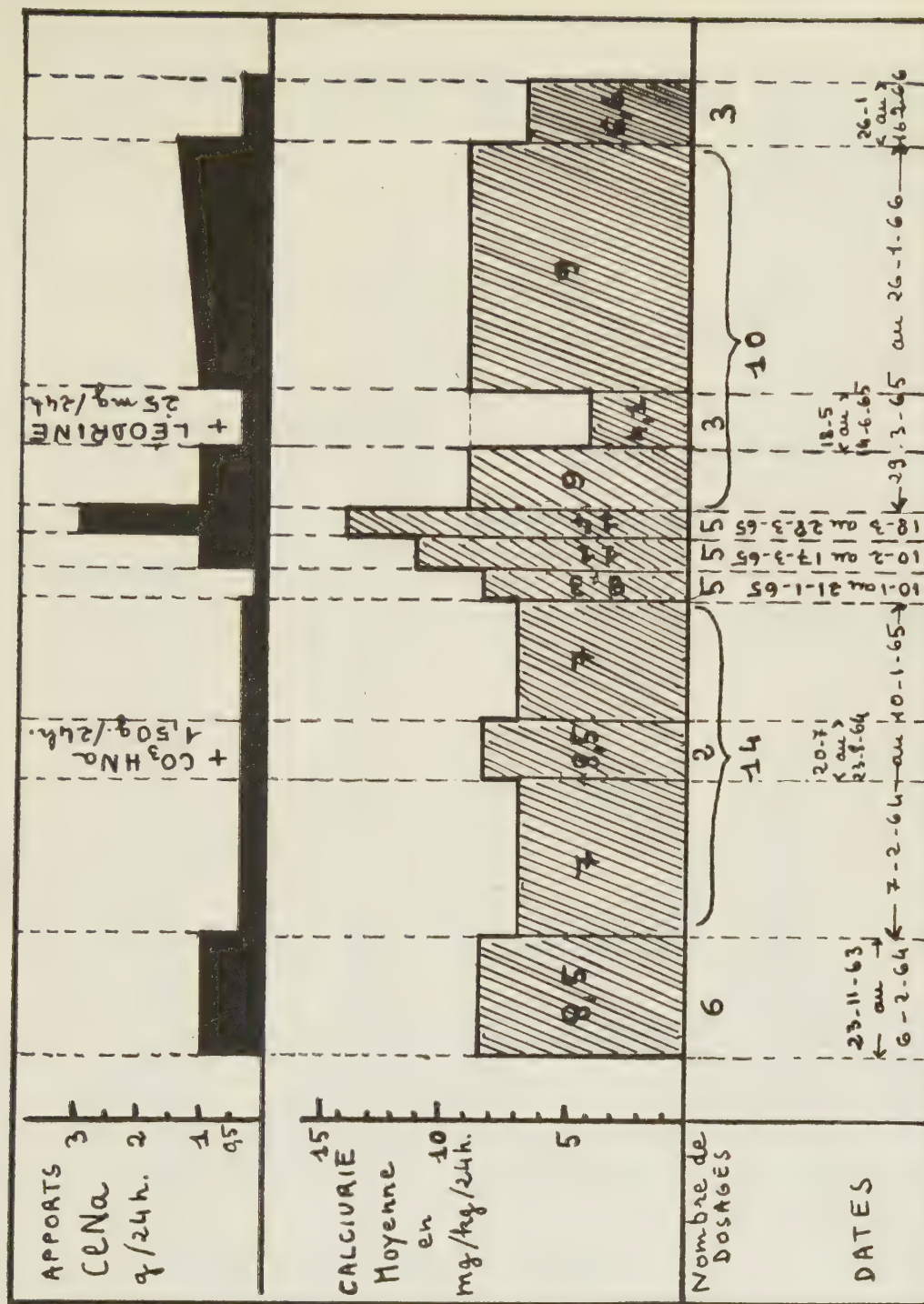


FIG. 5. — T... Eric: Evolution de la calciurie moyenne en fonction de l'apport alimentaire en CINA

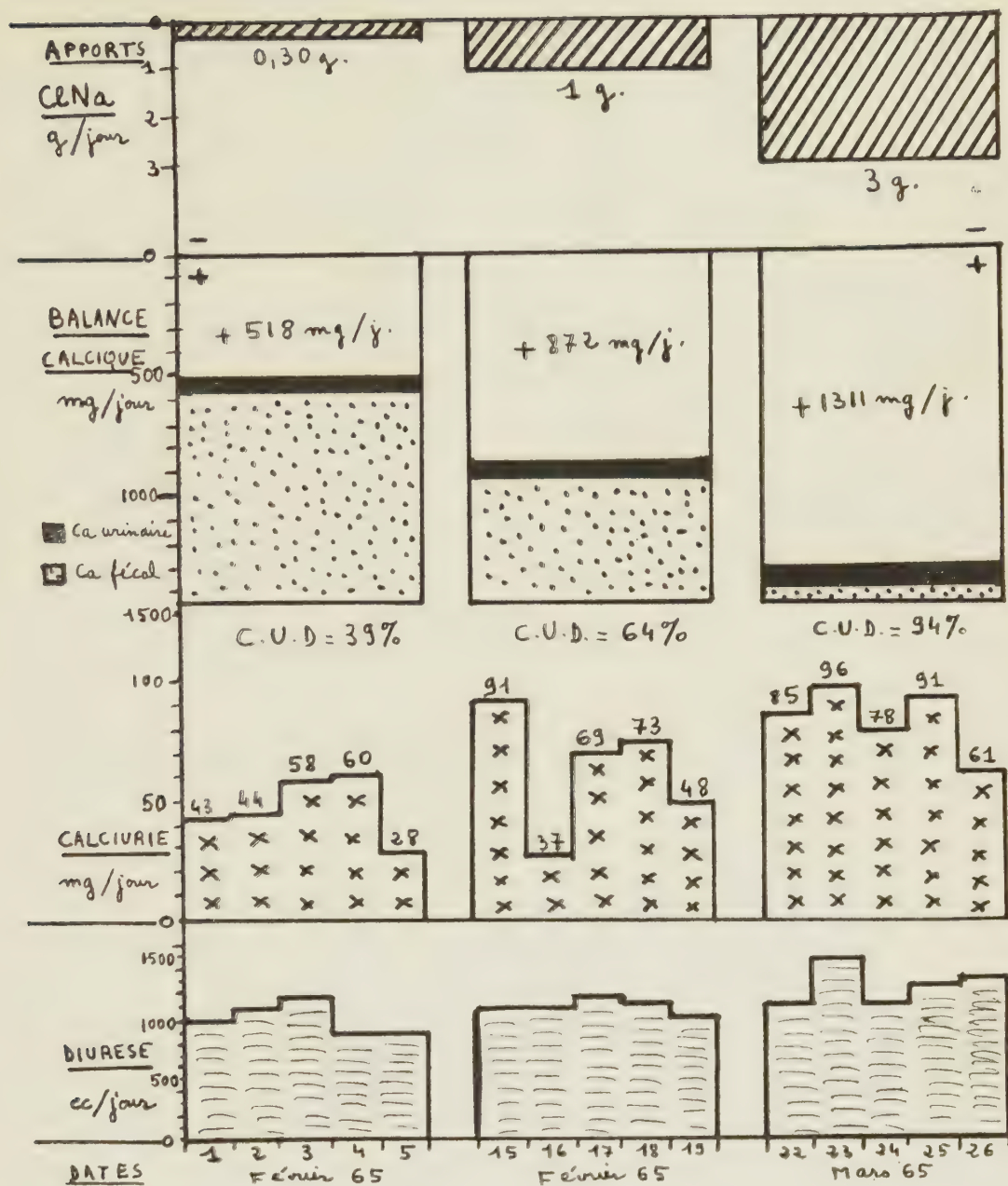


FIG. 6. — T... Eric: Etude comparative de la balance calcique, de la calciurie et de la diurèse avec un apport croissant en ClNa.

de façon significative.

- Le bicarbonate de soude, comme nous l'avons vu plus haut s'est avéré incapable de la réduire.

- Le ClNH_4 , administré à doses prises pendant 5 jours de suite, a accru la calciurie dans des proportions considérables :

- . de 8 à 18 mg/kg/24h. (premier test)
- . de 14 à 19 mg/kg/24h. (deuxième test)

- L'action des sulfamides du groupe des thiazides n'a pas été concluante : l'ESIDREX, mal toléré cliniquement, n'a pu être administré dans des conditions correctes.

De Mai à Juin 1965, une cure de LEODRINE fut entreprise durant 5 semaines à des doses prudentes en raison du risque d'intolérance. Les résultats de l'épreuve sont rassemblés dans le tableau N°III. Leur interprétation est d'emblée gênée par le taux occasionnellement bas de la calciurie, avant le début de l'épreuve, et ses variations spontanées très importantes, dont témoigne sans doute la véritable poussée d'hypercalciurie survenue au cours des premières semaines de traitement. Il apparaît en tout cas que la LEODRINE seule est incapable de réduire la calciurie, par contre, lorsqu'on lui associe un régime désodé, le débit calcique urinaire s'abaisse. Cette dernière constatation nous amène à envisager :

- L'influence de l'apport sodé alimentaire sur la calciurie.

Elle nous est apparue indiscutable puisque :

. Avec un régime sans sel, la calciurie s'abaisse : pendant les douze mois au cours desquels l'enfant a continuellement été soumis à un tel régime (lait PENNAC), la calciurie moyenne est passée de 8,5 (sous régime normal) à 7 mg/kg/24h. (sous régime sans sel). Elle a atteint une fois un minimum de 1,4 mg/kg/24h. (cf. figure N° 5).

Cette action a pu être vérifiée lors du traitement à la LEODRINE et récemment par le Docteur GILLY...

. A titre de contre-épreuve, l'enfant a été remis à un régime strictement sans sel (PENNAC écrémé et eau CHARRIER), puis soumis à des doses croissantes de Cl Na : la calciurie mesurée chaque fois pendant une période de 5 jours s'est accrue proportionnellement à l'apport en ClNa (Cf. Figure N° 6).

Ainsi l'hypercalciurie présentée par notre malade s'est trouvée difficile à réduire. La seule méthode quelque peu efficace est représentée par le régime sans sel, ou mieux l'association LEODRINE et Régime sans sel. Malheureusement, cette thérapeutique s'est heurtée à de sérieux obstacles : mauvaise tolérance de la LEODRINE, incidence fâcheuse du régime sans sel sur la progression staturo-pondérale :

- Au cours des 12 mois de régime sans sel, l'enfant n'a gagné que 8 cm et 1 kg,

- Au cours des 12 mois suivants, par contre, avec un régime pratiquement normal pour son âge, il a gagné 9 cm et 3 kg.

Quant aux méthodes classiques visant à abaisser la calciurie par réduction de l'absorption intestinale du calcium (régime pauvre en calcium, phytate de soude, etc...), leur usage s'est trouvé interdit par l'état de carence calcique dont nous allons maintenant envisager l'étude.

3 - LE SYNDROME DE CARENCE CALCIQUE.

La gravité de ses conséquences explique qu'il ait représenté notre principal souci; de ce fait l'attitude thérapeutique fut avant tout dictée par la nécessité de réduire cette carence. Nous avons vu que cliniquement elle s'est exprimée par un rachitisme intense, transitoirement sensible à la vitamine D, sujet à de nombreuses rechutes entre lesquelles persiste un aspect d'ostéoporose radiologique.

Sur le plan biologique, les troubles sont tout à fait superposables et se sont manifestés par une hypocalcémie majeure, transitoirement sensible à la vitamine D, et récidivante.

Nous allons successivement étudier l'hypocalcémie, les autres données se rapportant au métabolisme phosphocalcique, enfin l'évaluation de la balance calcique par la méthode des bilans.

a) Evolution de l'hypocalcémie (cf. figure N° 7)

Présente dès l'âge de trois mois au taux très bas de 41mg/l., elle est paradoxalement bien tolérée cliniquement. Ses fluctuations sont imputables :

- à la vitamine D : à trois reprises une dose de 300000 U.I. de Vit D2 a suffi à remonter la calcémie à la normale. Cette normalisation est relativement rapide (une à trois semaines), mais peu durable, l'hypocalcémie réapparaissant au bout de 1 à 3 mois.

- à l'apport calcique exogène : l'institution en Janvier 1965 d'une calcithérapie per os (500 mg/j, soit un apport total de 1500 mg/j environ) entraîne en 10 jours une normalisation de la calcémie dont le taux passe de 66 à 106 mg/l. Pendant toute la durée du traitement, poursuivi six mois, la calcémie est restée sensiblement normale (90 à 105 mg/l).

- Par contre il n'existe pas de parallélisme net entre les variations de la calcémie et celles de la calciurie. En tout cas, on n'assiste pas, comme dans les cas de rachitisme commun, à une réduction de la calciurie en période d'hypocalcémie.

- Après arrêt de tout traitement vitamino-calcique, soit à partir de Juillet 1965, le taux de la calcémie s'est maintenu à la normale de façon prolongée. Toutefois, des dosages récents effectués dans le service du Docteur GILLY (Mars 1966) ont permis de déceler une réapparition de l'hypocalcémie (71 à 70 mg/l.) qui témoigne de la persistance

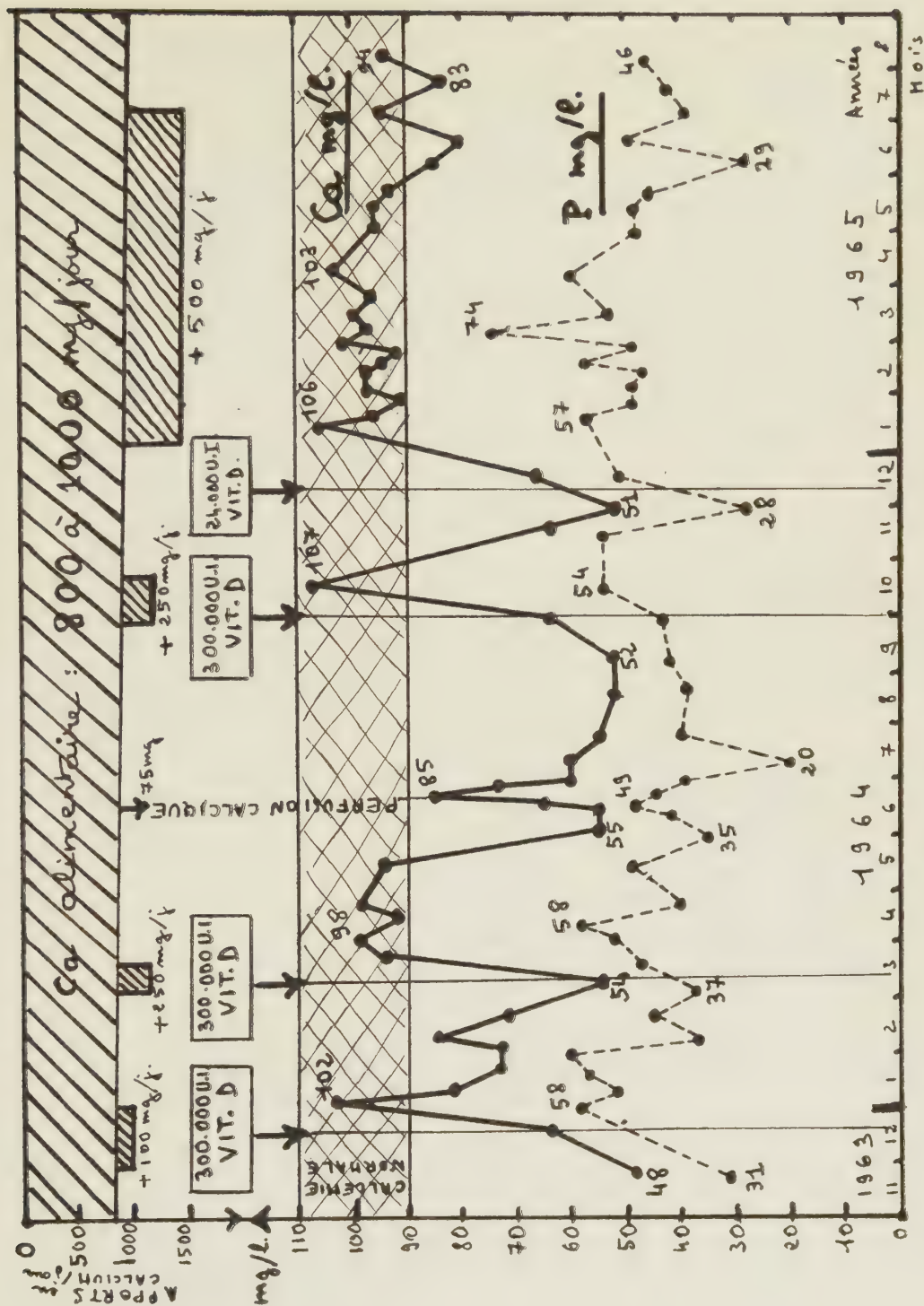


FIG. 7. — T... Eric : Evolution de la calcémie et de la phosphorémie en fonction des apports calciques et vitaminiques D.

d'un état latent de carence calcique.

b) Autres explorations du métabolisme phosphocalcique.

- La Phosphorémie suit une évolution à peu près parallèle à celle de la calcémie : légèrement abaissée ou à la limite inférieure de la normale (30 à 50 mg/l.) en période d'hypocalcémie, elle se normalise en même temps que la calcémie sous l'effet de la vitamine D.

- La Phosphaturie ne dépasse pas de façon générale les limites de la normale, si l'on admet que celles-ci sont très larges (15 à 45 mg/kg/24h.)

- Il en est de même pour la clearance des phosphates dont la valeur n'a jamais excédé dans les conditions normales le chiffre de 15cc/mn pour 1,73 m². Nous avons vu plus haut que, probablement par trouble de filtration glomérulaire elle s'est abaissée jusqu'à 5 cc/mn pour 1,73 m².

- Les Phosphatases alcalines enfin n'ont jamais été augmentées même en pleine évolution du rachitisme.

- Etude des fractions du calcium plasmatique : elles ont été étudiées :

. indirectement par la mesure de la citratémie, qui donne une idée sur la fraction du calcium complexé diffusible : les chiffres trouvés chez notre malade sont très variables (6 à 47 mg/24h.) ce qui tient en partie à l'imperfection de la technique de dosage. La citraturie également mesurée à plusieurs reprises reste dans les limites de la normale (4 à 16 mg/kg/24h.).

. directement par la mesure du calcium diffusible (Docteur RUITTON : technique d'ultrafiltration de FANCONI et ROSE).

Les résultats sont les suivants : (22.4.1965) :

. Calcium total	:	97 mg/l.
. Calcium ultrafiltrable	:	30 mg/l.
. Ca non ionisé	:	6 mg/l.
. Ca ionisé	:	24 mg/l.
. Calcium protéique : (non ultrafiltrable)	:	67 mg/l.

Ce chiffre du calcium ultrafiltrable est nettement abaissé (normal = 52 à 64 mg/l), mais là encore les difficultés de la technique rendent le résultat sujet à caution.

c) Epreuves de perfusion calcique :

Elles ont été pratiquées chez notre malade dans un double but : étude de la capacité de fixation du calcium par le squelette; étude de la capacité du tubule rénal à augmenter la réabsorption des phosphates, lors d'une charge calcique qui suscite un freinage des parathyroïdes.

- Une première perfusion fut effectuée en Mai 1964, en période de grande hypocalcémie et réalisée avant tout à titre thérapeutique (perfusion I.V. de 15 mg/kg de calcium en 3 heures). Seules les calciuries furent mesurées lors de cette épreuve. L'élimination urinaire au cours

des 24 heures suivant le début de la perfusion, d'une quantité de calcium égale à la dose perfusée (75 mg) démontre que l'enfant était alors incapable de retenir ce calcium, bien qu'il fut en état de carence.

- Une seconde épreuve réalisée récemment par le Docteur GILLY (perfusion pendant 12 heures de 1500 mg/m² de calcium sous forme de gluconate à 10%) donne les résultats suivants (cf. Tableau N° IV).

. La phosphaturie s'abaisse pendant la perfusion pour remonter le lendemain.

. Le coefficient de réabsorption tubulaire des phosphates est élevé d'emblée et augmente légèrement sous perfusion calcique.

. Le coefficient de fixation calcique, exprimé par le pourcentage de calcium non éliminé dans les urines, est égal à 70%, donc normal (41% à 75% pour ROYER), ceci malgré une forte augmentation de la calciurie sous perfusion.

d) Bilans calciques :

Ils ont été entrepris chez notre malade, alors âgé de 18 mois, dans le but d'étudier la balance calcique et le coefficient d'utilisation digestive du calcium (C.U.D.).

L'âge de l'enfant, sa tendance à présenter des troubles digestifs ont apporté une difficulté supplémentaire à une technique déjà fort délicate en elle-même. Aussi les résultats obtenus doivent-ils être interprétés avec beaucoup de prudence.

Ces bilans ont été réalisés alors que l'enfant recevait 500 mg. de calcium par jour en plus de son alimentation, soit un apport total quotidien de 1 gr 50 environ. Les dosages de calcium alimentaire, fécal et urinaire ont été effectués pendant trois périodes de 5 jours chacune, avec un apport sodé alimentaire croissant d'une période à l'autre. Les résultats sont schématisés dans la figure N° 6. Il apparaît que :

- la balance calcique est initialement positive (+ 518 mg/24h) avec un C.U.D. modérément élevé à 39%.

- avec un apport croissant de CINa on assiste à une augmentation considérable de la balance et du C.U.D., qui atteint le chiffre étonnant de 94%. Ce phénomène paraît lié à un effondrement du calcium fécal alors que la calciurie augmente dans de moindres proportions.

- Ces résultats, surprenant chez un enfant habituellement en carence calcique peuvent s'expliquer par le fait que les bilans ont coïncidé avec une période de réparation : on peut considérer que l'enfant utilisait au maximum les doses importantes de calcium reçues pour reconstruire son os rachitique, ceci en dépit d'une fuite urinaire calcique excessive.

Nous regrettons de n'avoir pu effectuer de bilans en période d'hypocalcémie, l'état précaire de l'enfant a malheureusement interdit

de telles explorations. Une étude plus précise de son métabolisme calcique à l'aide de méthodes isotopiques (Ca 47) doit être réalisée ultérieurement.

EN RESUME, quatre groupements symptomatiques principaux se dégagent de cette longue observation, après deux ans et demi d'évolution.

1 - Un retard de croissance, objectivé par :

- un nanisme considérable, qui s'intensifie avec le temps
- une progression pondérale médiocre.

2 - Une hypercalciurie qui, malgré sa variabilité, reste au premier plan de la symptomatologie. Mal contrôlée par l'action des sulfamides diurétiques, elle s'est avérée sensible aux variations de l'apport sodé alimentaire.

3 - Un syndrome de carence calcique :

a) tenant cliniquement sous sa dépendance :

- un rachitisme sévère, transitoirement influencé par la vitamine D, sujet à de multiples rechutes, et auquel se substitue actuellement une ostéoporose diffuse (Fig. 3d).

- une cataracte tétanique, découverte à l'âge de 15 mois.

b) biologiquement extériorisé par une hypocalcémie intermittente évoluant de pair avec le rachitisme.

4 - Des signes d'atteinte rénale :

a) dominée par la présence d'une néphrocalcinose constatée dès l'âge de 3 mois.

b) reflétée cliniquement par une polyurie massived'une part, des poussées d'infection urinaire d'autre part.

c) associant sur le plan biologique :

- Une protéinurie partiellement de type tubulaire, et plus accessoirement :

- des troubles passagers de la filtration glomérulaire avec hyperazotémie intermittente,

- Enfin, un trouble d'acidification, présent initialement et ayant regressé spontanément par la suite.

II - LES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE - (Résumées)

Obs. N° 1 - ZETTERSTROM (1957)

O.G... - Garçon de 11 ans, hospitalisé pour hématuries intermittentes

Pas de retard staturo-pondéral. Radiographies osseuses normales.

- U.I.V. : présence de 2 calculs au niveau des calices inférieurs du rein gauche.

- Bilan biologique :

- Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines normales.

- Urée et réserve alcaline plasmatique normales.

pH urinaire = 5,8.

pas de troubles des fonctions glomérulaires et tubulaires.

- Hypercalciurie ++ : Calciurie moyenne = 250 mg/j.

minima = 100 " "

maxima = 420 " "

- Epreuve d'injection I.V. de parathormone : augmentation de la calciurie, de la phosphaturie. La Calcémie n'augmente pas, la Phosphorémie s'accroît.

- Tentative de réduction de la concentration calcique urinaire par augmentation de l'apport hydrique = sans résultat notable.

N.B. : nous n'avons pas connaissance de l'évolution ultérieure de ce malade.

Obs. N° 2 - ROSENKRANZ (1958)

Th... Franz - Garçon de 10 mois, hospitalisé pour agitation, hématuries et expulsion de calculs.

Aucun antécédent. héréditaire pathologique : Examen d'urines des

Parents : négatifs.

Poids de naissance : 3100 grs.

A reçu entre 3 et 10 mois : 15 mg de Vit. D.

Examen clinique : négatif.

Poids et taille normaux - Pas de signes de rachitisme. TA = 10.

F.O. normal - Myélogramme : pas d'inclusions.

Bilan radiologique :

- Radiographies rénales et U.I.V. : néphro-urétéro-lithiase bilatérale. Urétéro-hydronéphrose bilatérale modérée.

- Radiographies osseuses : strictement normales.

Bilan biologique :

1 - Dans le sang : Anémie hypochrome modérée.

- Calcémie, Phosphorémie et Phosphatases alcalines normales.

- Ionogramme, Electrophorèse des protéines, Urée et Cholesterol sont normaux.

- Acidose plasmatique modérée, normochlorémique en rapport avec une augmentation des acides organiques.

2 - Dans les Urines :

- Protéinurie très faible, hématurie et leucocyturie variable, bactériurie à staphylocoque et Coli. Hyperamino-acidurie globale.

- Pas de glycosurie, Hyperphosphaturie.

- Hypercalciurie : 6,4 à 6,7 mg./kg/24h.

Epreuves fonctionnelles rénales :

- Clearances: Urée, Phosphates, P A H, acides aminés normales.

- Epreuve de concentration : densité maxima = 1025.

- Epreuve d'acidification, d'alcalinisation et administration de DIAMOX : normales (Ammonio et acidogènes normales).

Examen clinique des calculs éliminés: surtout phosphates de calcium, traces de carbonate de Ca et Mg.

Evolution :

- Coliques néphrétiques avec expulsion totale des calculs.

- Traitement : désinfectants urinaires, supplément hydrique, traitement alcalinisant pour lutter contre l'acidose organique.

- Essai de régime pauvre en calcium - (lait décalcifié) - pas de réduction de la calciurie.

Obs. N° 3 - P. DURAND (1959)

Garçon d'âge non précisé suivi de 1954 à 1958, présentant :

- Un nanisme.

- Un varus des cols fémoraux avec zones d'ostéoporose métaphysaire.

- Une hypercalciurie = 260 à 300 mg./24h.; non influencée par un régime pauvre en calcium.

- Une hypocalcémie = 70 à 80 mg./litre.

- Une protéinurie minime et transitoire.

- Pas de néphrocalcinose, ni de cataracte, pas de troubles des fonctions rénales, en particulier pas de trouble de l'équilibre acido-basique.

Evolution: apparition secondaire d'une lithiase urinaire avec diminution modérée du pouvoir de concentration rénal.

L'enfant a été perdu de vue depuis 1958.

Obs. N° 4 - ROYER (1962)

RO... Claude - Garçon de 8 ans 3 mois, hospitalisé pour polyurie et retard staturo-pondéral.

- Antécédents familiaux: Parents consanguins (issu de germains), 5 frères et soeurs normaux.

- Antécédents personnels : A la naissance (à terme) : poids 2800gr
Taille : 45cm.

- Apparition dès la première année d'une polyurodipsie, accentuation du retard staturo-pondéral au cours des années. N'a pas reçu de vitamine D depuis 5 ans.

Examen clinique :

- Nanisme harmoniaux : T = 104 cm. (- 4,5 D.S.) - Poids: 13 k 600.
- Anomalies morphologiques : nez court avec mains larges, oreilles bas implantées et anormalement ourlées, dystrophies des dents de lait.
- Quotient intellectuel : = 85.
- R.A.S. par ailleurs : - pas de S. de tétanie.
- pas de cataracte.

Examen radiologique :

- Squelette : ostéoporose avec stries calcaires. Age osseux entre 72 et 82 mois.
- U.I.V. : normales.
- Biopsie rénale : normale.

Examens biologiques :

1 - Signes rénaux : - Diurèse : 2000 à 2500 cc./24h.
Densité maxima = 1020, Epreuve à la post-hypophyse et test de Carter Robins négatifs.

- Fonctions rénales glomérulaires et tubulaires par ailleurs normales. En particulier: pas de protéinurie, pas d'infection urinaire. Epreuve de surcharge en Cl N H4 et épreuve au DIAMOX normales.

2 - Hypercalciurie +++ - moyenne = 17,5 mg./kg./24h.
- minima = 9,2 " " "
- maxima = 23,7 " " "

3 - Exploration biologique de l'hypercalciurie :

- Calcémie, Phosphatémie, Phosphatases, Phosphaturie, Citratémie, Citraturie = normales.

- Excrétion accrue d'acide phénylacétylglutamine dans l'urine.

- Bilans calciques en régime normal: négatif (98 mg./24h.) CUD = 20%

- Perfusion calcique I.V. (12 heures). Coefficient de fixation calcique = 66%. Baisse de la phosphaturie et élévation du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates sous perfusion.

- Epreuve d'administration de bicarbonate de soude : pas de modification de la calciurie.

- Epreuve de sensibilité à la Vitamine D2 : pas de modification de la calcémie et de la calciurie. Amélioration du bilan calcique qui se positive.

- Epreuve de régime pauvre en Calcium : réduction de la calciurie de 25% au bout de 4 jours.

Evolution : Traitement par Vitamine D2 (4000 UI/24h.) et supplément hydrique (1 litre/jour) : pas de modification de la calciurie et de la calcémie. Gain statural de 12 cm. et pondéral de 6 kg 800 en 16 mois.

Obs. N° 5 - ROYER (1962)

Dem... Guy - Garçon de 5 ans 9 mois, hospitalisé pour nanisme, séquelles de rachitisme, protéinurie.

- Antécédents familiaux : 6ème enfant d'une fratrie de 7 ans. RAS en dehors d'un frère décédé de méningite tuberculeuse et une soeur atteinte de tumeur cérébrale.

- Antécédents personnels : à l'âge de 2 ans : protéinurie à 2g/litre rachitisme traité par 15 mg. de vitamine D, nanisme traité par extrait thyroïdien sans résultat.

Examen clinique : T : 92 cm. (- D.S.), P = 15,300 kg.

- Syndactylie des 2ème et 3ème orteils, niveau psychique normal. Examen par ailleurs négatif en particulier pas de Tétanie clinique, pas de cataracte.

Examen radiologique :

- Radiographies osseuses : discrète ostéoporose - Coxa vara - Retard de l'âge osseux (entre 26 et 29 mois).

- U.I.V. normale.

- Biopsie rénale ; néphrite interstitielle en foyers.

- Recherche de cristaux de cystine : négative.

Examens biologiques :

1 - Signes rénaux : Diurèse : 1000 cc./24h. Densité maxima 1015. Epreuve à la pitressine: négative.

Protéinurie : 1 à 2 g./24h. - Electrophorèse des urines : sérum - Albumine. Immunoelectrophorèse du sérum : augmentation de la bêta-lipoprotéine lente, diminution de la bêta-2-A.

- Autres fonctions glomérulaires et tubulaires normales, en particulier épreuve de surcharge en CINH4 normale. Pas de syndrome de perte de sel.

2 - Hypercalciurie +++ - moyenne = 7,4 mg./kg./24h.
- minima = 1,9 " " " (en hiver)
- maxima = 13 " " " (au printemps et en été)

Disparition de la polyurie à la période où la calciurie est normale.

3 - Exploration biologique de l'hypercalciurie:

- Calcémie normale - Phosphorémie franchement abaissée (20mg./l.)
Phosphatases alcalines, Phosphaturie : normales.

Bilan calcique en régime normal faiblement positif (+ 60 mg./24h.)

CUD = 15% - Bilan phosphoré faiblement positif.

- Perfusion calcique I.V. (12 heures) : Coefficient de fraction calcique = 67% - Baisse de la phosphaturie et élévation du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates sous perfusion .

- Epreuve d'administration de bicarbonate de soude : pas de modification de la Calciurie.

- Epreuve de sensibilité à la Vitamine D 2 : pas de modification de la calcémie et de la calciurie. Amélioration du bilan calcique et du CUD.

- Epreuve de régime pauvre en calcium: réduction de la calciurie de 35% au bout de 4 jours, négativation du bilan calcique.
- Action de la Cortisone : (150 mg./24h. pendant 5 jours) : aucune action sur la calciurie, ni sur le calcium fécal.

Evolution :

- Traitement par l'hydrochlorothiazide (12,5 mg./24h.) + Cl K et supplément hydrique quotidien. Bonne tolérance de ce traitement.
- Ultérieurement : aggravation de l'hypercalciurie (moyenne = 12,5 mg./kg./24 h.) et de la polyurie. Apparition d'une néphrocalcinose radiologique.
- Essai de régime pauvre en Cl Na (10 mg./jour), la calciurie passe de 11 à 4,7 mg./kg/24h. La filtration glomérulaire ne s'abaisse pas.

Obs. N° 6 - ROYER (1962)

Mau... Solange - Fille de 10 ans 10 mois, hospitalisée pour protéinurie et syndrome d'ataxie-télangiectasie.

- Antécédents familiaux : Mère débile mentale.
- Antécédents personnels : non spécifiés. On ignore l'ancienneté des troubles.

Examen clinique :

- Nanisme harmonieux - Y = 112cm. (- 4 D.S.) - P = 18kg.
- Débilité mentale modérée (QI = 71) - Télangiectasies diffuses (conjonctives - oreilles - visage - thorax et abdomen) - Syndrome cérébelleux isolé - Troubles oculaires à type de viscosité.
- Recherche de tétanie à l'E.M.G. : positive une 1ère fois, négative une 2ème fois.
- Examen clinique par ailleurs négatif - Pas de cataracte.

Examen radiologique :

- Squelette : discrète ostéoporose. Retard de l'âge osseux (entre 68 et 94 mois).
- U.I.V. : normale.
- Biopsie rénale : aspect normal..

Autres examens : Recherche de cristaux de cystine: négative.

- Exploration de la fonction thyroïdienne (cholestérol - Radio - iode) : normale.
- Caryotype : normal.

Bilan biologique :

- 1 - Signes rénaux : Diurèse : 500 cc./jour - Densité maxima = 1018. Osmolarité maxima = 778 mOsm/l.
- Protéinurie : 0,40 à 3 g./24h. Electrophorèse des urines : sérum Albumine. Immunoélectrophorèse du sérum : augmentation de la bêta-lipoprotéine lente et de la bêta-2-A globuline.
- Autres fonctions glomérulaires et tubulaires normales, en particulier épreuve de surcharge en Cl N H4 normale.

- 2 - Hypercalciurie modérée - moyenne = 5,8 mg/kg/24h.
- minima = 3,6 " " "
- maxima = 11,2 " " "

Disparition du trouble de concentration en période de calciurie normale la concentration urinaire maxima passe de 778 à 1107 mOsm./litre.

3 - Exploration biologique de l'hypercalciurie.

- Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, phosphaturie : normales. Citraturie normale.
- Bilan calcique en régime normal faiblement positif (+ 69 mg/24h.) CUD = 25%. Bilan phosphoré + 132 mg/24h.
- Perfusion calcique I.V. (12 heures). Coefficient de fixation calcique = 75%. Baisse de la phosphaturie et élévation du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates sous perfusion.

Faite sans régime pauvre en calcium, la perfusion calcique montre qu'il n'y a pas d'augmentation du calcium intestinal endogène.

- Epreuve d'administration de bicarbonate de soude : abaissement minime de la calciurie (201 -- 152 mg/24h.).
- Epreuve de sensibilité à la Vitamine D2 : pas de modification de la calcémie et de la calciurie. Négativation paradoxale du bilan calcique.
- Epreuve de régime pauvre en Calcium : réduction de la calciurie de 20% au bout de 4 jours, de 50% au bout de 10 jours. Normalisation. Négativation du bilan calcique.
- Action de la Cortisone (150 mg/24h.) Amélioration paradoxale du bilan calcique. Normalisation de la calciurie au bout de 15 jours de traitement.

Evolution: Essai de traitement à l'hydrochlorothiazide : celle-ci normalise la calciurie, mais le traitement est mal supporté provoquant une hypochlorémie, une hypokalémie et une alcalose.

Obs. N° 7 - ROYER (1962)

Cha... Catherine - Fille de 3 ans 8 mois, hospitalisée pour retard staturo-pondéral.

- Antécédents familiaux : RAS

- Antécédents personnels : pas de renseignements sur la période néonatale. A l'âge de 2 ans 1/2: séjour en Centre héliο-marin pour mauvais état général et rachitisme. Administration de 240.000 U. de Vitamine D.

Examen clinique :

- Nanisme modéré et harmonieux. T = 87 cm. (- 2 D.S.) - P = 10kg180.
- Débile éduicable. Anomalies morphologiques d'allure turnérienne : yeux globuleux, oreilles mal ourlées et implantées bas, cheveux bas implantés, cou court, cubitus valgus. Sexe chromatinien féminin. Caryotype normal.
- Examen viscéral négatif. Pas de signes de tétanie (E.M.G.), pas de cataracte.

Examen radiologique :

- Squelette: RAS - Discret retard de l'âge osseux (entre 36 et 47 mois).
- U.I.V. : aspect de pyélonéphrite.
- Exploration thyroïdienne normale (cholesterol, Radio - iode).
- Biopsie rénale : zone de néphrite interstitielle sous-capsulaire.

Bilan biologique:

1 - Signes rénaux : pratiquement absents, sauf trouble de concentration minime (densité maxima = 1026). Pas de Protéinurie. Epreuve de surcharge en Cl N H₄ normale.

2 - Hypercalciurie +++ - moyenne = 7,5 mg./kg./24h.
- minima = 4,2 " " "
- maxima = 10,4 " " "

Pouvoir de concentration normal en période de calciurie basse.

3 - Exploration biologique de l'hypercalciurie:

- Calcémie normale, phosphorémie discrètement abaissée (38 mg/l.) Phosphatases alcalines, phosphaturie : normales.
- Bilan calcique en régime normal: négatif (- 71 mg/24h.) CUD = 5%.
- Perfusion calcique I.V (12 heures): Coefficient de fixation calcique = 57% - Pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates abaissé à 63% (hyperparathyroïdie secondaire) mais remontant sous perfusion de même que la phosphaturie.
- Epreuve d'administration de bicarbonate de soude : pas de modification de la calciurie.
- Epreuve de sensibilité à la Vitamine D₂ : pas de modification de la calcémie et de la calciurie. Nette positivation du bilan calcique.
- Epreuve de régime pauvre en Calcium: nette réduction de la calciurie de 60% au bout de 4 jours et de 95% au bout de 10 jours. Déficit du bilan calcique augmenté.
- Action de la Cortisone (150 mg/24h.). Nette réduction de la calciurie au bout de 5 jours. Positivation du bilan calcique.

Evolution : Traitement par un supplément de boissons de 500 cc./24h.

N.B. Dans une récente publication (Mai 1966), ROYER considère que cette dernière observation doit être rejetée comme trop incertaine. Nous l'avons néanmoins estimée digne d'être rapportée ici.

Obs. N° 8 - GENTIL et Coll. (1962) :

E... Frantz - Garçon de 4 ans 8 mois, de race noire, hospitalisé pour rachitisme, nanisme et protéinurie.

- Antécédents familiaux : RAS (taille et squelette des ascendants et collatéraux: normaux).

- Antécédents personnels: Poids de naissance : 2700 grs. Alimentation normale. Pas de prise de Vit. D. Retard de croissance et de développement psycho-moteur, signes de rachitisme remarqués avant un an. Protéinurie décelée à l'âge de 3 ans 1/2.

Examen clinique :

- Nanisme : Taille : 80,5 cm. (- 5 D.S.) - P = 10 kg 910.
- Rachitisme considérable.
- Polyurodipsie.
- Retard moteur (ne marche pas), mais développement intellectuel normal. Prolapsus rectal. Examen clinique par ailleurs normal : pas de cataracte - pas de tétanie.

Examen radiologique :

- Squelette : rachitisme intense.
- U.I.V. : normale.
- Recherche de cristaux de cystine : négative.
- Biopsie rénale : aspect de néphrite interstitielle minime. Pas de néphrocalcinose.

Examens biologiques: le syndrome initial est celui d'un rachitisme hypophosphaténique, plus une hypercalciurie.

- 1 - Hypercalciurie - moyenne = 10 mg./kg./24h.
 - maxima = 13 " " "
 - minima = 7 " " "

2 - Explorations du Métabolisme phosphocalcique:

- Calcémie normale ou basse (84 à 105 mg./l.) - Phosphorémie basse (25 à 30 mg./l.) - Phosphatases alcalines élevées (19 à 25 U.B.) - Phosphaturie élevée (35 à 70 mg./kg./24h.); ainsi que la clearance des phosphates (43 cc./mm/1,73 mr.)

- Action de la Vitamine D per os:

inefficacité des doses usuelles.

- Action d'une dose de 7,5 mg./j. pendant 18 jours. Pas de modification de la calcémie et de la calciurie, mais normalisation de la phosphorémie et abaissement de la clearance des phosphates. Amélioration parallèle du rachitisme.

- Rechute de l'hypophosphorémie après arrêt du traitement. Rétablissement de l'équilibre normal avec une dose d'entretien de 5mg. par semaine de Vit. D, sans majoration notable de la calciurie.

- Essai d'une dose massive de 7,5 mg. par semaine : apparition de signes d'intoxication, aucun effet sur la croissance.

- Etudes de l'activité vitaminique D du sérum (AVDS), taux initial normal, augmentant de façon insuffisante et tardive avec des doses massives de Vit. D, ceci malgré l'absence de trouble d'absorption des graisses.

Bilans calciques:

a) En régime normal fait 3 mois après interruption de la vitamine D et guérison du rachitisme : faiblement positif - CUD = 35%.

b) Epreuve de régime pauvre en Calcium: pas de réduction de la calciurie. Franche négativation du bilan calcique.

c) Bilans calciques en régime normal: + 15 mg. de Vit D2 par voie I.M., augmentation de la balance et du CUD (48%), légère augmentation de la calciurie.

d) Bilan calcique avec utilisation de Ca45 (fait en 1961, 4 mois après arrêt de la Vit. D) : positif (+ 197 mg./24h.). Cud

augmenté (61%).

- Epreuves de perfusion calcique : (2 épreuves en 1959 et en 1961). Coefficient de fixation calcique = 71%. Elévation de la phosphorémie réduction de la phosphaturie, augmentation du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates.

- Traitement par l'hydrofluméthiazide : réduction de la calciurie au 1/3 de sa valeur initiale.

3 - Exploration rénale :

- Polyurie de l'ordre de 1000 cc./24h. Densité urinaire maxima normale (1028).

- Protéinurie : 0,30 à 1 g./24h. Etudes électrophorétiques : caractère tubulaire de la protéinurie (post-gamma-protéine sur gel d'amidon)

- Compte d'Addis normal - Pas d'infection urinaire. Les autres fonctions glomérulaires et tubulaires sont normales en particulier : les clearances de l'urée, de la créatinine endogène, l'épreuve de la P.S.P. les épreuves de surcharge en Cl N H₄.

- Hyperaminoacidurie modérée, d'origine rénale. Pas de Glycosurie.

Obs. N° 9 - GENTIL et Coll. (1962)

G... Daniel - Garçon de 9 ans 1/2, hospitalisé pour déformations osseuses et nanisme.

- Antécédents familiaux : RAS (taille et squelette des antécédents et collatéraux : normaux).

- Antécédents personnels :

- Poids de naissance : 4300 kg. Ichtyose généralisée apparue dès la naissance.

- Rachitisme diagnostiqué à 6 mois, traité par une dose unique de Vit. D, constaté à nouveau à 17 mois et à 2 ans. Administration de 30 mg. de Vit. D à l'âge de 9 ans, devant la présence de signes de rachitisme persistant.

- Retard statural constaté à 17 mois : 77 cm. (- 2 D.S.), retard psycho-moteur (marche à 2 ans).

- Protéinurie (1 à 2 g./l/) permanente décelée à 6 mois. Polyurodipsie remarquée dès les premières années.

Examen clinique :

- Nanisme dysharmonieux : T = 109 cm. (- 4 D.S.) P = 20 kg 300, raccourcissement du segment inférieur, en rapport avec des déformations rachitiques : incurvations fémorales, genu valgum bilatéral, pieds plats.

- Examen clinique par ailleurs normal, retard psycho-moteur. Pas de cataracte, pas de tétanie.

Examen radiologique : Squelette : déformations osseuses mais pas d'évolutivité rachitique. Ostéoporose avec corticales minces. Age osseux = 8 ans.

- U.I.V. cystographie, urétéro-pyélographie rétrograde : normales.

- Recherche de cristaux de cystine : négative.
- Biopsie rénale chirurgicale : aspect de néphrite interstitielle avec altération d'une certaine proportion de glomérules et de tubes.

Examens biologiques :

- 1 - Hypercalciurie ++
 - minima = 9 mg./kg./24h.
 - maxima = 19 " " "
- 2 - Explorations du métabolisme phospho-calcique :
 - Calcémie normale ou basse (70 - 85 mg./l.) - Phosphorémie normale (40 à 44 mg./l.) - Phosphatases alcalines augmentées (28 - 37 U.B.) - Phosphaturie et Clearance des phosphates normales.
 - Epreuve de perfusion calcique : réponse normale.
 - Bilan calcique avec le Ca45 : (fait un an après la dernière dose de vitamine D) : positif (+ 244 mg./24h.) - CUD très élevé (93%).
 - Essai de régime pauvre en Calcium : réduction de la calciurie de 60%, mais chute de la phosphorémie.
 - Action de l'hydrofluméthiazide sous régime hypocalcique : normalisation de la calciurie.
- 3 - Exploration rénale :
 - Polyurie : 1600 à 3000 cc./jour, avec trouble de concentration (D maxima = 1020) et de dilution (D minima = 1006).
 - Protéinurie = 1,20 à 2,45 g./24h. Electrophorèse sur gel d'amidon : protéinurie tubulaire (post-gamma-protéine). Compte d'Addis normal. Pas d'infection urinaire.
 - Hyperazotémie modérée intermittente (0,55 g.l.) avec clearance de l'urée légèrement abaissée, épreuve de la P.S.P. perturbée.
 - Ni glycosurie, ni hyperaminoacidurie. Epreuves d'acidification (Cl N H4) et d'alcalinisation (CO3 HNa) normales.

Evolution : Traitement par de faibles doses de vitamine D. Normalisation de la calcémie, pas d'aggravation de l'hypercalciurie et du déficit rénal. Aggravation du nanisme.

Obs. N° 10 - A. FANCONI (1963)

W... Franck - Garçon de 14 mois admis à l'Hôpital de Zurich pour retard de croissance et accès fébriles répétés.

- Antécédents familiaux : Lithiase chez l'arrière grand-père maternel pyélonéphrite chez la mère. Pas d'hypercalciurie chez les Parents et la soeur.

- Antécédents personnels :
 - Poids de naissance : 3070 grs - Taille de naissance : 53 cm.
 - Episode de déshydratation pendant les 3 premiers jours avec perte de poids de 480 grs. Par la suite, accès fébriles répétés avec stagnation pondérale. Polyurodipsie.
 - 1ère admission à 2 mois dans un hôpital local où sont constatés : une pyurie, un trouble de concentration (D. Max. = 1010), une hypo calcémie transitoire (55 à 86 mg.:L), une hypercalciurie à 10mg./kg/24H

- Les mois suivants : croissance défectueuse, répétition des accès fébriles avec vomissements malgré un supplément hydrique de 1 litre par jour.

Examen clinique: Nanisme modéré : à 14 mois : T = 74 cm. (- 2 D.S.) (âge statural = 8 mois) - P = 8480 grs.

- Retard psycho-moteur (Q I = 60) - pas de malformations. Examen clinique normal : pas de signes de tétanie.

Examen radiologique :

- Squelette : pas de signes de rachitisme, mais ostéoporose modérée.
- Abdomen: pas de néphrocalcinose visible.
- U.I.V. : urétérocystographie : normales.
- Autres examens : myélogramme, E.E.G., tests d'absorption intestinale RAS.
- Ponction-biopsie rénale : néphrocalciurie médullaire prédominant au niveau de la papille.

Examens biologiques :

1 - Signes rénaux :

- Polyurie : 1000 cc./jour environ. Densité maxima = 1007, ne dépassant pas 1006 à l'épreuve de concentration et après pitressine.

- Pas de protéinurie. Pyurie à pyocyanique et Colibacille. Fonctions rénales glomérulaires et tubulaires par ailleurs normales en particulier ni glycosurie, ni hyperaminoacidurie, ni acidose. Epreuve de surcharge en Cl N H₄ normale.

2 - Hypercalciurie +++ - maxima = 13,5 mg./kg./24h.
- minima = 9 " " "

3 - Explorations du métabolisme phosphocalcique :

- Calcémie normale - Phosphorémie, Phosphatases alcalines normales. Hypercitraturie (17 à 23,5 mg./24h.).

- Bilan calcique : faiblement positif (+ 44 mg./24h.) - CUD = 21%.

- Epreuve de régime pauvre en Calcium : réduction de la calciurie de 60% environ. Pas d'amélioration du trouble de concentration. Réduction du bilan calcique.

- Action du Cl N H₄ sur la calciurie : important accroissement (7 à 24 mg./kg./24h.).

- Action du bicarbonate de soude :

. 1er essai court : réduction de la calciurie.

. 2ème essai prolongé : pas de modification de la calciurie.

- Action de l'hydrochlorothiazide : (5 M mg./m²/jour): réduction immédiate et durable de la calciurie qui se normalise, sans amélioration du trouble de concentration. Mais mauvaise tolérance clinique du traitement qui doit être rapidement interrompu.

- Essai du traitement par l'HYGROTON: mêmes résultats: hypercalciurie réduite, mais intolérance au traitement avec hypochlorémie et hyponatrémie.

Evolution : Elle est dominée par les conséquences du trouble de concentration: accès de fièvre, polyurodipsie, stagnation pondérale. Toutefois est noté un gain statural de 6cm. au cours des 6 mois d'hospitalisation. L'infection urinaire est jugulée par un traitement antibio-

tique et sulfamidé continu. Ultérieurement le Dr. FANCONI nous apprend que la croissance staturale de son malade est très satisfaisante malgré une hypercalciurie persistante et un apport calcique faible. Au bout de 3 ans les radiographies ne révèlent toujours pas de néphrocalcinose apparente. L'enfant ne supporte pas les diurétiques de type hydrochlorothiazide.

Obs. N° 11 - A. FANCONI (1963)

P... Massimo - Garçon de 6 ans 1/2, hospitalisé pour protéinurie et hématurie.

- Antécédents familiaux : RAS.

- Antécédents personnels :

- Poids de naissance = 4500 grs - Développement staturo-pondéral et psycho-moteur normal. Il a présenté un rachitisme à l'âge de un an et a reçu à cette époque une dose non précisée de Vitamine D.

- En Mai 62 : hématurie transitoire et isolée. Constatation les mois suivants d'une protéinurie persistante.

Examen clinique :

- Aspect floride. Pas de retard staturo-pondéral : T = 121,5 cm. (= 7 ans) - P = 24,9 kg (= 8 ans).

- Examen par ailleurs négatif hormis la constatation d'une musculature peu développée et d'une hyperlaxité ligamentaire. Pas de tétanie, pas de cataracte.

Examen radiologique :

- Squelette : ostéoporose modérée et diffuse.

Age osseux = à peine 6 ans.

- Radio de l'abdomen : sans préparation : calcul du bassinet gauche et images de néphrocalcinose atteignant les deux reins notamment au niveau des papilles. U.I.V. : normale.

Examen biologique :

1 - Bilan rénal :

- Diurèse = 1400 cc. Densité urinaire maxima spontanée = 1014. Après épreuve de soif et épreuve à la pitressine, elle ne dépasse pas 1015.

- Protéinurie constante : 0,20 à 5g./litre. L'électrophorèse des urines met en évidence le caractère tubulaire de cette protéinurie (prédominance des globulines alpha 1, alpha 2 et bêta).

- Pas d'infection urinaire, les autres fonctions rénales glomérulaires et tubulaires sont normales, en particulier ; clearance de la créatinine endogène normale; pas de glycosurie, ni d'hyperaminoacidurie; pas d'acidose : pH urinaire spontanément à 5,1.

2-Hypercalciurie : - maxima = 10,4 mg./kg./24h.
- minima = 9,7 " " "

3 - Explorations du métabolisme phosphocalcique :

- Calcémie normale ou élevée (98 à 115 mg./l.). Phosphorémie, phosphatases alcalines normales. Citraturie = 9,6 à 16,5 mg./kg./24h.

- L'enfant ayant été suivi de façon ambulatoire, il n'a pas été possible de pratiquer des explorations complexes et de le soumettre à un régime strict.

- Un essai de régime pauvre en Calcium (sans lait, ni fromage) poursuivi 4 mois n'a pas modifié la calciurie.

- Un traitement de courte durée à la prednisone, puis l'administration d'un stéroïde anabolisant (DIANABOL) n'ont pas eu plus d'effet.

- L'administration de bicarbonate de soude (4 mg./jour pendant 4 jours) a majoré l'hypercalciurie dont le taux a atteint 16,8 mg./kg./24h.

- Par contre un traitement à l'hydrochlorothiazide (50 mg./j.) s'est avéré capable de réduire la calciurie de 30% environ, sans toutefois la normaliser. On ne note aucune influence de ce traitement sur le trouble de concentration.

Evolution : L'enfant a reçu pendant 5 mois un traitement à l'hydrochlorothiazide : l'hypercalciurie est réduite, mais la protéinurie et le trouble de concentration restent inchangés. Le traitement est parfaitement bien toléré, toutefois la croissance staturale est ralentie (gain de 2cm. en 8 mois).

Après arrêt du traitement, la calciurie remonte à des chiffres de l'ordre de 10 mg./kg./24h.

Le traitement est repris en Novembre 1963 et entraîne une chute rapide de la calciurie à 4,5 mg./kg./24h. au bout de 48 heures.

Obs. N° 12 - DENT et Coll. (1964)

B... Anthony - Garçon de 7 ans, hospitalisé pour nanisme et rachitisme.

- Antécédents familiaux: RAS.

- Antécédents personnels:

- poids de naissance = 4800 grs. Croissance apparemment normale, jusqu'à 5 ans, malgré de fréquentes infections des voies respiratoires. A 5 ans : apparition de difficultés à la marche avec douleurs dans les genoux et les coudes.

- A 5 ans 1/2 : admission dans un Centre hospitalier où sont constatés les faits suivants :

. Rachitisme floride en évolution; hypercalciurie à 260mg./24h. Calcémie normale, phosphorémie abaissée (28 mg./l.); phosphatases alcalines élevées; protéinurie, discrète pyurie.

- Malgré l'absence d'acidose nette, le diagnostic d'acidose tubulaire chronique est porté. L'enfant est soumis à un traitement associant Vitamine D (5000 U./jour) et alcalinisants (Citrates de Na - Citrate de K - puis $\text{CO}_3 \text{ H Na}$). On assiste ainsi à une guérison du rachitisme. Lorsque l'enfant est hospitalisé dans le service du Dr. DENT à l'âge de 7 ans, il reçoit toujours 2g./jour de $\text{CO}_3 \text{ H Na}$.

Examen clinique:

- Nanisme : T = 114 cm. (- D.S.)

- Déformations rachitiques (incurvations fémorales, genu valgum,

bosses frontales).

- Examen par ailleurs normal : pas de cataracte, pas de tétanie.

Examen radiologique du squelette: signes de rachitisme partiellement reconstruit.

Bilan d'absorption des graisses : normal.

Examens biologiques :

1 - Bilan rénal :

- pas de polyurie, densité urinaire maxima = 1020.

- Protéinurie à l'état de traces dont l'électrophorèse affirme le caractère tubulaire, hyperaminoacidurie modérée. Pas d'infection urinaire.

- Les autres fonctions rénales glomérulaires et tubulaires sont normales: Clearance de l'urée et de la créatinine normales; pas de glycosurie; Épreuve de surcharge en Cl N H₄ normale.

2 - Hypercalciurie : 314 mg./24h. (poids non précisé).

3 - Explorations du métabolisme phosphocalcique:

- Calcémie normale (95 mg./l.); Phosphorémie abaissée à 24 mg./l.; Phosphatases alcalines = 55 unités K.A.

Bilans calciques:

a) Avec un apport calcique de 1330 mg./j. et sans vitamine D: bilan légèrement déficitaire (+ 180 mg./j.) - CUD = 37%/

b) Avec 2000 U.I. de Vit. D/jour: le bilan se normalise (+ 240 mg./j.)

c) Avec 10.000 U.I. de Vit. D/jour: bilan à + 360mg./j normalisation de la phosphorémie et baisse des phosphatases alcalines. La calciurie s'accroît à 450 mg./24h.

- Essai de réduction de la calciurie par le phosphate de soude: aucun résultat.

- Influence de l'apport calcique alimentaire : sur la calciurie: le Docteur DENT nous signale les faits suivants :

. Un régime riche en Calcium (supplément de lait) élève la calciurie à des taux supérieurs à 600 mg./24h.

. Un régime relativement pauvre en Calcium (500 à 700 mg./jour) l'abaisse à 300 mg./24h.

Evolution: L'enfant a été traité depuis 1960 avec de faibles doses de Vitamine D (5000 U.I./jour). Sous l'effet de ce traitement le rachitisme a guéri complètement, la croissance staturale est satisfaisante bien que le retard n'ait pu être rattrapé. Par contre l'hypercalciurie et la protéinurie persistent sans changement.

Obs. N° 13 - DENT et Coll. (1964)

Bien que concernant un garçon de 18 ans, cette observation est à rattacher au cadre des hypercalciuries idiopathiques infantiles, la constatation des premiers symptômes de l'affection (retard de

croissance, rachitisme) remontant à la première enfance.

N... Denis - Garçon de 18 ans, hospitalisé dans le service du Dr. DENT pour retard de croissance et atteinte rénale.

- Antécédents familiaux : RAS.

- Antécédents personnels :

- Né prématurément, poids de naissance : 2800 grs.

- Retard de croissance net dès l'âge de 6 semaines. A l'âge de la marche: apparition de signes de rachitisme. Hospitalisation à l'âge de 2 ans 1/2 pour retard de croissance et rachitisme en évolution. Guérison du rachitisme par un traitement à la Vitamine D.

- A l'âge de 5 ans: découverte d'une protéinurie isolée. La clearance de l'urée et les U.I.V. sont normales.

- A l'âge de 10 ans: la protéinurie est retrouvée, associée à une légère hyperazotémie (0,47 g.) avec réduction de la clearance de l'urée. Le rachitisme n'apparaît qu'à l'état de séquelles. Calcémie et phosphorémie sont normales.

A 15 ans : hospitalisation pour un épisode d'urémie (urée = 1,74g.) transitoire et sans cause apparente (intoxication par des doses excessives de Vitamine D ?). Après régime hypoprotidique, l'azotémie s'abaisse à 0,33 g/l.

Examen clinique: en 1958, le malade, alors âgé de 18 ans, présente :

- Un nanisme harmonieux : T = 148 cm. (- 4 D.S.)

- De discrètes déformations rachitiques (bosses frontales, genoux déformés).

- Un retard mental (QI = 65 à 12 ans).

- Le reste de l'examen est négatif - Pas de tétanie - Pas de cataracte - Pas d'hypertension. A noter une légère pigmentation cutanée.

Examen radiologique:

- Squelette : les signes de rachitisme constatés sur les clichés faits à l'âge de 2 ans 1/2 ont disparu. Age osseux : 16 - 17 ans.

- U.I.V. normales.

Examens biologiques :

1 - Bilan rénal:

- Pas de polyurie, pas de trouble de concentration (Epreuve de Volard 1004 - 1028).

- Protéinurie dont l'électrophorèse affirme le caractère tubulaire. Leucocyturie intermittente sans hématurie ni bactériurie.

- Azotémie à 0,30 g./litre. Equilibre ionique normal, pas de glycosurie, hyperaminoacidurie globale. Epreuve de surcharge en Cl N H₄ normale.

2 - Hypercalciurie modérée : 232 mg./24h. (poids du malade non précisé).

3 - Explorations du métabolisme phosphocalcique.

- Calcémie normale, Phosphorémie abaissée (27 mg./l.); phosphatases alcalines élevées (37 Unités K.A.)

- Bilans calciques en régime normal. Bilan positif (+ 170 mg./jour) Hyperabsorption intestinale très marquée (CUD + 56%).

Evolution :

- Ce malade n'a été soumis à aucun traitement particulier.
- A l'âge de 23 ans, le tableau clinique et biologique est inchangé associant nanisme (153 cm.), hypercalciurie (325 mg./24h.), protéinurie tubulaire et discrète altération des fonctions glomérulaires (urée = 0,45 gr).

Le Docteur DENT nous signale qu'à l'heure actuelle, malgré une azotémie entre 0,50 et 0,60 g./litre, l'état rénal n'apparaît pas sensiblement aggravé.

Obs. N° 14 - BEILIN et CLAYTON (1964)

E... B - Garçon de 6 ans 4 mois, hospitalisé pour crises douloureuses épigastriques paroxystiques et baisse de l'état général.

- Antécédents familiaux :
- Père hypertendu, de petite taille (160 cm.), présentant une hypercalciurie (517 mg./24h.)
- Un frère de 11 ans a également une hypercalciurie (233 à 280 mg.24h) Ni l'un ni l'autre ne présentent de néphrocalcinose, de modifications de la calcémie, ni de l'urée. Calciurie normale chez la mère. Une soeur de 16 mois est en bonne santé.

- Antécédents personnels: Naissance à terme avec un faible poids (1360 grs). Entre 6 mois et un an l'enfant a présenté des vomissements fréquents et isolés sans cause décelable. Il n'a jamais reçu de Vitamine D.

- A l'âge de 5 ans 1/2: crises douloureuses épigastriques paroxystiques de brève durée, accompagnées d'un état de shock. Les crises se répètent à 4 ou 5 reprises et entraînent une altération progressive de l'état général.

Examen clinique:

- Nanisme harmonieux : T = 106 cm. (- 3 D.S.) - P = 16 kgs.
- Palais ogival.
- Examen clinique par ailleurs normal. Pas de cataracte, pas de tétanie.

Examen radiologique:

- Squelette normal - Age osseux = 6 ans.
- U.I.V. : néphrocalcinose bilatérale à la fois corticale et médullaire. Pyélogramme par ailleurs normal.

Examens biologiques:

- 1 - Bilan rénal:
- Pas de polyurie, mais trouble de concentration (densité urinaire maxima = 1020 après épreuve de soif). Pas de protéinurie.
- Hématurie microscopique. Leucocyturie variable, sans infection urinaire patente.

- Les autres fonctions rénales glomérulaires et tubulaires sont normales en particulier : clearance de l'urée et de la créatinine endogène normales, ni glycosurie, ni hyperaminoacidurie; épreuve de surcharge en Cl N H₄ normale.

2 - Hypercalciurie : - moyenne = 14,5 mg./kg./24h.
- maxima = 17,3 " " "
- minima = 8,5 " " "

3 - Explorations du métabolisme phosphocalcique:

a) Calcémie normale. Calcium ultrafiltrable normal. Phosphorémie à la limite inférieure de la normale (36 à 45 mg./l.). Phosphatases alcalines normales.

b) Bilan calcique en régime normal:

Légèrement déficitaire (+ 50 mg.) - CUD = 39%. Le bilan phosphoré est normal.

c) Epreuve de régime pauvre en Calcium: Dans un premier temps le bilan calcique se négative, dans un 2^{ème} temps il devient à nouveau positif par réduction simultanée du calcium fécal et du calcium urinaire, ce dernier diminuant dans de plus faibles proportions.

d) Epreuve de charge en Vitamine D (400 U./jour) pendant 5 jours: pas d'accroissement de l'absorption calcique intestinale.

e) Test thérapeutique au phytate de soude (1,8 à 3,6 g./jour) la calciurie est réduite de 20% à 30% suivant la dose administrée.

Evolution: L'enfant est rendu à sa famille avec un traitement de phytate de soude qui entraîne une nette réduction de la calciurie (inférieure à 4 mg./kg./24h. au bout de 2 mois). Malheureusement on assiste à une réapparition de l'hypercalciurie.

- Des doses croissantes de phytate sont alors administrées (5,4, puis 9 g./j.) leur action hypocalciuriente s'évère rapide, mais toujours transitoire, si bien que le traitement, jugé inefficace, est arrêté. Les auteurs remarquent toutefois que la croissance staturale, satisfaisante pendant tout le traitement, s'est nettement ralentie.

- L'enfant a été soumis par la suite à un traitement au phosphate de soude (PO₄H₂Na). Le Docteur BELLIN nous apprend que ce dernier traitement s'est avéré apte à réduire la calciurie. L'enfant va actuellement bien et sa croissance se poursuit normalement.

Obs. N° 15 - NORDIO et Coll. (1965)

Fille de 2 ans 9 mois, hospitalisée pour retard staturo-pondéral.

- Aucune notion concernant les antécédents familiaux: l'enfant a été élevée dans un orphelinat.

- Antécédents personnels: RAS.

Examen clinique:

- Nanisme majeur, harmonieux: T = 67 cm. (âge statural = 7 mois) - P = 7 kg.

- Examen clinique par ailleurs normal. Pas de cataracte, pas de

tétanie.

Examen radiologique :

- Squelette : ostéoporose diffuse prédominant aux métaphyses. Retard de l'âge osseux = 9 mois.
- Radiographies digestives: normales.
- U.I.V.: normale.
- E.E.G.: normal.

Examens biologiques:

(L'éventualité d'un syndrome de malabsorption digestive ou d'une endocrinopathie a été écartée d'emblée par les explorations adéquates).

Deux ordres de symptômes restent dès lors au 1er plan: une hypercalciurie et un trouble de concentration.

1 - Les signes rénaux:

- Trouble de concentration: densité urinaire maxima = 1015 - 1020.
 - . après épreuve de soif de plus de 12 heures : 1023.
 - . aucune correction du trouble après pitressine. Pas de polyurie
- pas de protéinurie initialement, mais de Dr. NORDIO nous signale l'apparition ultérieure d'un tel symptôme.
- Les autres fonctions glomérulaires et tubulaires sont normales en particulier: pas d'infection urinaire, Urée et clearances normales, ni glycosurie, ni hyperaminoacidurie; épreuve de surcharge en Cl N H4 normale.

2 - L'hypercalciurie est modérée et variable:

- moyenne = 5,1 mg./kg./24h.
- maxima = 7,6 " " "

3 - Explorations du métabolisme phosphocalcique:

- Calcémie, phosphorémie, phosphatases, Clearances des phosphates normales.
- Les bilans calciques n'ont pu être réalisés en raison de l'appétit capricieux de l'enfant.
- Epreuve de perfusion calcique: coefficient de fixation du calcium = 48%.
- Epreuve de régime pauvre en Calcium: lors de 2 épreuves nécessaires on a constaté :
 - une nette réduction de la calciurie, la normalisation du pouvoir de concentration urinaire, la densité maxima remontant à 1031 à l'épreuve de concentration, au bout de 12 jours de régime hypocalcique.
- Action de la Chlorothiazide (30 mg./kg./24h.) : réduction de la calciurie.

Evolution : L'enfant a été soumis à une thérapeutique associant Vitamine D (800 U.I./jour) Calcium ainsi qu'anabolisants et acides aminés.

Au bout de 6 mois, le déficit statural s'est atténué. Toutefois le nanisme, l'ostéoporose et le retard de maturation osseuse sont toujours présents.

Obs. N° 16 -17 -18 - 19 : DE LUCA et Coll. (1965)

Ces observations concernent 4 garçons de la même fratrie.

L'anamnèse familiale peut se résumer ainsi : les parents sont en bonne santé. La fratrie comprend :

- . 2 filles normales et bien portantes.
- . 4 garçons atteints d'hypercalciurie idiopathique dont les observations sont rapportées dans l'ordre chronologique :

1 - Obs. N° 16:

C... Renato - Garçon de 10 ans, aîné de la fratrie hospitalisé pour retard de croissance.

- Antécédents personnels: déficit staturo-pondéral constaté dès la 1ère enfance, associé à un retard moteur (marche à 20 mois). L'enfant a reçu à 2 ans, 3 doses de Vitamine D de 100.000 U.I. Le retard statural s'est légèrement atténué entre 6 et 10 ans.

Examen clinique:

- Nanisme : T = 120 cm. (- 3 D.S.) - P = 25 kg 500.
- Aspect dysmorphique: hypertélorisme, bosses frontales et pariétales proéminentes, grandes oreilles implantées bas, incurvation "en parenthèses" des membres inférieurs, pieds plats bilatéraux. Dystrophies dentaires.
- La musculature est peu développée. Le niveau psychique est normal. Le reste de l'examen est normal. Pas de Cataracte, pas de tétanie.

Examen radiologique:

- Squelette normal, mis à part une hypertrophie de la crête frontale interne sur les clichés du crâne. Pas de rachitisme. Age osseux normal.
- Radiographies des reins: ni lithiase, ni néphrocalcinose.
- U.I.V.: normales en dehors d'une légère dilatation des uretères.

Examens biologiques:

- 1 - Signes rénaux:
 - Polyurie: 1200 à 1600 cc./24h. Discret déficit de concentration urinaire maxima = 1024 à l'épreuve de concentration, non corrigée par la pitressine.
 - Protéinurie: 0,38 à 0,52 g./l. Pas d'infection urinaire. Cylindrurie et petites hématuries microscopiques intermittentes.
 - Les autres fonctions glomérulaires et tubulaires sont indemnes, en particulier l'épreuve de surcharge en Cl N H4 est normale.
- 2 - Hypercalciurie +++ : 10 à 12 mg./kg./24h.
- 3 - Explorations biologiques de l'hypercalciurie:
 - a) Calcémie, Phosphorémie, Phosphatases alcalines, Phosphaturie: normales.
 - b) Bilan calcique en régime normal: très faiblement positif (+ 8 mg./24h.) - CUD = 24%.
 - c) Epreuve de perfusion calcique (3 heures):
 - Coefficient de fixation calcique = 54% - Elévation du pourcentage

de réabsorption tubulaire des phosphates.

d) Epreuve d'administration de bicarbonate de soude: pas de modification de la calciurie alors que sous Cl N H₄ elle a augmenté de façon considérable.

e) Epreuve de régime pauvre en Calcium: pas de réduction notable de la calciurie.

f) Action de l'hydrochlorothiazide (50 mg./m²/24h.). Au bout de 10 jours de traitement la calciurie ne s'est réduite que de 20%.

Obs. N° 17:

C... Alberto - 2ème garçon de la fratrie âgé de 7 ans, hospitalisé comme son frère aîné pour retard de croissance.

- Antécédents personnels: déficit staturo-pondéral constaté dès les premiers mois. Marche à 16 mois. Le déficit est resté inchangé au cours des années suivantes. Il a reçu 4 doses de 100.000 U.I. de Vit. D à 3 et 4 ans. Il a présenté pendant quelques mois de l'héméralopie.

Examen clinique:

- Nanisme : T = 107 cm. (- 3 D.S.) - P = 19,500 kg.
- Quelques déformations osseuses: bosses pariétales proéminentes, hyperlordose lombaire, jambes légèrement arquées, pieds plats - Musculature peu développée - Niveau psychique normal - Examen clinique par ailleurs normal.

Examen radiologique:

- Squelette: Signes de rachitisme très nets, en voie de reconstruction. Coxa valga bilatérale - Spina bifida de S₁. Hypertrophie de la crête frontale interne sur les clichés du crâne.
- Retard de l'âge osseux (4 ans environ).
- U.I.V.: normales.

Examen ophtalmologique: xérosis de la conjonctive bulbaire.

Examens biologiques:

1 - Signes rénaux :
- Polyurie: 850 à 1000 cc./24h. Discret trouble de concentration (densité maxima 1024 à l'épreuve de concentration, non corrigé par la pitressine).
- Protéinurie: 0,36 à 0,50 g./l. Pas d'infection urinaire. Cylindrurie et petites hématuries microscopiques intermittentes.
- Les autres fonctions rénales sont indemnes, en particulier: l'épreuve de surcharge en Cl N H₄ est normale.

2 - Hypercalciurie: 9,5 à 17,1 mg./kg./24h.

3 - Explorations biologiques de l'hypercalciurie:

a) Calcémie, phosphorémie, phosphaturie normales - Phosphatases alcalines légèrement élevées (9 U.B.).

b) Bilan calcique en régime normal faiblement positif (+ 31 mg./24h.) CUD = 32%.

c) Epreuve de perfusion calcique (3 heures): Coefficient de

fixation calcique = 43% - Elévation du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates.

d) Epreuve d'administration de bicarbonate de soude: pas de modification de la calciurie qui s'était par contre considérablement élevée sous Cl N H₄.

e) Epreuve de régime pauvre en Calcium: pas de réduction notable de la calciurie.

f) Action de l'hydrochlorothiazide (50 mg./m²./24h.) au bout de 10 jours la calciurie s'est réduite de 50% de sa valeur initiale.

Obs. N° 18

C... Carmelo - 3ème garçon de la fratrie, âgé de 5 ans 1/2, hospitalisé comme ses frères pour retard de croissance.

- Antécédents personnels: marche à 15 mois - A l'âge de 2 ans constatation simultanée d'un déficit staturo-pondéral et de signes de rachitisme importants. L'enfant a reçu dans les mois précédents son admission à l'hôpital, 3 doses de 100.000 U. de Vitamine D.

Examen clinique:

- Nanisme : T = 98 cm. (- 4 D.S.) - P = 14,700kg.
- Déformations osseuses: bosses frontales et pariétales proéminentes, chapelet costal, jambes arquées, hyperlordose lombaire.
- Oreilles de grande taille, implantées bas. Musculature peu développée. Niveau psychique normal. Le reste de l'examen clinique est normal.

Examen radiologique du squelette:

- Signes manifeste de rachitisme en voie de reconstruction.
- Coxa valga bilatérale - Spina bifida de L 5 et S 1 - Hypertrophie de la crête frontale interne sur les clichés du crâne.
- Retard de l'âge osseux (2 ans environ).

Examens biologiques:

1 - Signes rénaux:

- Polyurie : 800 à 1000 cc./24h. - Petit trouble de concentration (densité maxima = 1024 à l'épreuve de concentration) non corrigée par la pitressine.

- Protéinurie minime: 0,026 à 0,037 g./l. Pas d'infection urinaire. Cylindrurie et hématurie microscopique intermittente.

- Les autres fonctions rénales sont indemnes, en particulier l'épreuve de surcharge en Cl N H₄ est normale.

2 - Hypercalciurie: 8,2 à 11 mg./kg./24h.

3 - Explorations biologiques de l'hypercalciurie:

a) Calcémie, phosphorémie, phosphaturie: normales - Phosphatases alcalines légèrement élevées (9,4 U.B.)

b) Bilan calcique en régime normal; négatif: (- 30 mg./24h.)
CUD = 28%.

c) Epreuve de perfusion calcique (3 heures): Coefficient de

fixation calcique = 58% - Elévation du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates.

d) Epreuve d'administration de bicarbonate de soude : pas de modification de la calciurie, qui par contre avait augmenté notablement sous C 1 N H₄.

e) Epreuve de régime pauvre en Calcium: pas de réduction notable de la calciurie.

f) Action de l'hydrochlorothiazide: réduction de la calciurie de 50% de sa valeur initiale au bout de 10 jours de traitement.

Obs. N° 19:

C... Alessandro - est le cadet de la famille, âge de 12 mois. Il est également hospitalisé pour retard de croissance.

- Antécédents personnels: RAS

Examen clinique: comme ses frères, il présente :

- un nanisme: T = 64 cm. (- 4 D.S.) - P = 7500 grs.
- Des signes de rachitisme avec une petite note dysmorphique: chapelet costal, jambes arquées, bosses frontales et pariétales proéminentes
- Musculature peu développée avec hyperlaxité ligamentaire.
- Il paraît légèrement retardé sur le plan psycho-moteur. Le reste de l'examen est normal.

Les examens biologiques pratiqués à l'entrée mettent en évidence:

1 - Signes d'atteinte rénale:

- Polyurie à 600 cc./24h. avec concentration urinaire maxima à 1018.
- Protéinurie à l'état de traces, avec cylindrurie.
- Le ionogramme et l'urée sont normaux.

2 - Hypercalciurie à 14 mg./kg./24h.

- Calcémie, phosphorémie et phosphaturie sont normales.

Il n'a pas été possible de pratiquer des explorations complémentaires, l'enfant étant décédé de bronchopneumonie quelques jours après son admission à l'hôpital.

Obs. N° 20 - ROYER et Coll. (1966)

S... M... - Garçon de 3 ans 8 mois:

- Signes cliniques: Nanisme harmonieux : T = 82 cm. (- 5 D.S.) - P = 10,100 kgs.
- l'examen général est par ailleurs normal.

Signes radiologiques:

- Squelette: ostéoporose, puis apparition secondaire d'un rachitisme Retard de l'âge osseux (2 ans).
- Radiographies rénales: normales.
- Biopsie rénale: néphrite interstitielle en foyers.

Bilan biologique:

1 - Signes rénaux:

- Polyurie considérable (2500 cc./24h.) avec trouble de concentration (densité urinaire maxima en épreuve d'hydropénie = 1010), persistant après réduction de la calciurie.

- Pas de protéinurie, les autres fonctions rénales sont indemnes, en particulier l'épreuve de surcharge en Cl N H₄ est normale.

2 - Hypercalciurie très importante : - moyenne = 20 mg./kg./24h.
- minima = 6 " " "
- maxima = 26 " " "

3 - Explorations du métabolisme phosphocalcique:

- Cacémie, initialement normale, mais secondairement apparition d'une hypocalcémie (73 mg./l.) avec signes de tétanie. Phosphorémie normale; phosphatases alcalines élevées (23 U.B.) Phosphaturie, citratémie et citraturie: normales.

- Bilan calcique en régime normal: négatif. (- 55 mg./24h.). Hyperabsorption intestinale modérée (CUD = 39%).

- Epreuve de perfusion calcique: (150 mg./m²./3h.) coefficient de fixation du calcium = 77%.

- Effet du bicarbonate de sodium sur la calciurie: (3 mg./24h. pendant 12 jours): réduction modérée de 40%, sans normalisation.

- Effet de la Vitamine D: (4000 U. /24h. pendant 10 jours en période d'hypocalcémie): normalisation de la calcémie, accroissement modéré de la calciurie.

- Epreuve de régime pauvre en Cl Na: (10 meq./jour): normalisation de la calciurie qui passe de 21 à 4,8 mg./kg./24h. Baisse beaucoup plus modérée de la diurèse et de la filtration glomérulaire. Positivation du bilan calcique malgré une diminution du CUD (21%).

La calciurie est moins sensible à la réduction isolée de l'apport en chlore qu'à celle de l'apport en sodium.

Evolution: Guérison du rachitisme avec des doses physiologiques de Vit. D.

Obs. N° 21 - ROYER et Coll. (1966)

P... O - Garçon de 14 mois.

Signes cliniques:

- Nanisme harmonieux: T = 66 cm. (- 5.D.S.) - P = 6,126 grs (- 1,8D.S.)

L'examen est par ailleurs normal.

Signes radiologiques:

- Squelette: ostéoporose - Age osseux retardé (8 mois).

- Radiographies rénales: normales.

- Biopsie rénale: néphrite interstitielle en foyers.

Bilan biologique:

1 - Signes rénaux:

- Polyurie (1800 cc./24h.) avec trouble de concentration (densité

urinaire maxima en épreuve d'hydropénie = 1010).

- Pas de protéinurie, les autres fonctions rénales sont indemnes, en particulier l'épreuve de surcharge en Cl N H₄ est normale.

2 - Hypercalciurie très importante mais variable:

- moyenne = 14 mg./kg./24h.
- minima = 5,3" " "
- maxima = 38,3" " "

3 - Explorations du métabolisme phosphocalcique:

- Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, phosphaturie, citratémie: normales. Hypocitraturie (2,9 mg./kg./24h.)

- Bilan calcique en régime normal: positif (+ 120 mg./24h.) grâce à une hyperabsorption intestinale très importante (CUD = 60%).

- Epreuve de perfusion calcique: (150 mg./m²./3h.): coefficient de fixation du calcium = 91%.

- Effet du bicarbonate de sodium sur la calciurie: (1,5 g./24h. pendant 12 jours): réduction modérée de 23%.

- Epreuve de régime pauvre en Cl Na (8 meq./24h.) abaissement de la calciurie de 14 à 5,8 mg./kg./24h. Baisse très minime de la diurèse et de la filtration glomérulaire. La positivité du bilan calcique s'accroît (+ 250 mg./24h.) ainsi que le CUD (71%).

La calciurie, à peine sensible à la réduction de l'apport en chlore, est plus nettement abaissée par la réduction de l'apport sodé.

Obs. N° 22 - G. FANCONI (1965)

Garçon de 9 ans présentant depuis l'âge de 6 ans:

Cliniquement: un retard de croissance.

des hématuries intermittentes.

Radiologiquement: des calculs au niveau du pelvis.

Biologiquement:

1 - Signes rénaux:

- une polyurie importante
- une protéinurie de type tubulaire avec peu d'albumine et beaucoup de globulines alpha 1, alpha 2 et Béta, quelques traces seulement de gamma globulines.
- Les autres fonctions rénales sont indemnes. La clearance de la créatinine est à 115 cc./mm.

2 - Une hypercalciurie marquée

L'hydrochlorothiazide et le régime pauvre en Calcium réduisent la calciurie et atténuent le risque de formation de calcul, mais ce traitement risque de provoquer une ostéoporose.

Evolution: Le malade a été traité pendant 3 ans avec un régime sans lait et 50 mg./m²./24h. d'hydrochlorothiazide. Il va bien et mène une vie normale, mais présente toujours une vitesse de sédimentation élevée.

C H A P I T R E II

ETUDE CLINIQUE

I - LES CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

A - FREQUENCE : l'HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE, d'une relative fréquence chez l'adulte, est une affection rare chez l'enfant. Lorsqu'en 1963 le diagnostic en fut évoqué chez notre jeune malade, 11 cas de cette maladie avaient été publiés dans la littérature pédiatrique. A l'heure actuelle il en existe 22 observations que nous venons de rapporter. Cette récente éclosion de publications concernant une affection qui avant 1957, était considérée comme inexistante chez l'enfant, nous laisse présager qu'elle n'est pas absolument exceptionnelle .

Il ne saurait être question de tirer d'un si petit nombre de cas des conclusions définitives concernant l'étiologie de l'HYPERCALCIURIE Idiopathique. Un certain nombre d'arguments nous paraissent cependant plaider en faveur de la nature congénitale de l'affection. Parmi ces facteurs étiologiques nous envisagerons successivement la grossesse, le sexe, l'âge, les antécédents familiaux.

B - LA GROSSESSE : elle s'est pratiquement toujours déroulée sans incident, sauf dans le cas de BEILLIN où elle a été perturbée par une néphropathie gravidique avec Hydramnios. Elle a en général été menée à terme. Il n'est jamais fait allusion à un traitement vitaminique D au cours de la grossesse.

C - LE SEXE : paraît avoir une influence marquante dans le sens d'une fréquence très accrue pour le sexe masculin. Cette prépondérance masculine a également été notée dans les cas d'Hypercalciurie idiopathique de l'adulte. Sur les 23 cas publiés en Pédiatrie, 20 concernent des garçons, 3 seulement des filles.

D - L'AGE des malades au moment de leur hospitalisation est très variable : 5 d'entre eux sont des nourrissons de moins de 2 ans, 5 ont entre 2 et 5 ans, 9 entre 5 et 10 ans, 3 ont plus de 10 ans.

Plus intéressant s'avère l'âge de début probable des troubles: il remonte à la première enfance dans 13 observations; dans 2 cas, dont le nôtre, les troubles sont apparus dès la naissance. Dans 4 cas seulement il n'a pas été noté de manifestations pathologiques avant 5 ou 6 ans. De ces constatations ressort la grande précocité du début de l'affection.

E - LES ANTECEDENTS FAMILIAUX : Dans plus de la moitié des cas ils s'avèrent sans incidence particulière sur la maladie. Toutefois le caractère familial de l'Hypercalciurie Idiopathique apparaît incontestable:

- chez les 4 malades de DE LUCA qui sont 4 frères.
- chez le malade de BEILIN dont le Père et un Frère de 11 ans présentent une Hypercalciurie.

Chez un malade de FANCONI dont l'arrière grand-père présentait une lithiase rénale, et la mère des pyélonéphrites récidivantes, ce caractère ne peut être que supposé.

ROYER signale enfin une nouvelle observation inédite dans laquelle existe une hypercalciurie chez le père et un frère.

La consanguinité des Parents n'a été notée qu'une fois, par ROYER également, une autre de ses malades est née d'une mère débile.

Dans notre observation il ne nous a pas été possible de doser la calciurie des membres de la famille.

TABLEAU V

Etiologie et circonstances de découverte des hypercalciuries idiopathiques infantiles

	AGE	SEXE	ANTECEDENTS FAMILIAUX	AGE DE DEBUT DES SIGNES	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE
1 ZETTERSTROM	11 ans	M	0	?	Hématuries intermittentes
2 ROSENKRANZ	10 mois	M	0	avant 1 an	Hématuries, expulsion de calculs
3 DURAND		M	0	?	?
4	8 ans	M	Parents consanguins	1 an	Polyurie
5 ROYER	5 ans 1/2	M	0	2 ans	Rachitisme ancien Nanisme - Protéinurie
6	10 ans 1/2	F	Mère débile	?	Ataxie - Téléangiectasie Protéinurie
7	3 ans 1/2	F	0	2 ans 1/2	Retard de croissance
8 GENTIL et Col.	4 ans 1/2	M	0	avant 1 an	Rachitisme - Nanisme
9	9 ans 1/2	M	0	avant 1 an	Rachitisme - Nanisme Protéinurie - Retard mental
10 A. FANCONI	14 mois	M	Lithiase et pyélonéphrite du côté maternel	naissance	Retard de croissance
11	6 ans 1/2	M	0	6 ans	Hématuries
12 DENT et Col.	7 ans	M	0	5 ans	Rachitisme Retard de croissance
13	18 ans	M	0	1 mois	Rachitisme ancien - Retard de croissance - Retard mental
14 BEILIN et CLAYTON	6 ans	M	Hypercalciurie chez le père et un frère	5 ans 1/2	Douleurs épigastriques Baisse de l'état général
15 NORDIO	33 mois	F	inconnus	?	Retard de croissance
16	10 ans	M	Enfants appartenant à la même fratrie	avant 2 ans	Retard de croissance Hypercalciurie chez les frères
17 DE LUCA et Col.	7 ans	M	Pas d'hypercalciurie chez les parents et les deux sœurs	avant 2 ans	
18	5 ans 1/2	M		2 ans	
19	12 mois	M		1 an	
20 ROYER	3 ans 1/2	M	0		
21	14 mois	M	0		
22 G. FANCONI	9 ans	M	0	6 ans	
OBSERVATION PERSONNELLE	3 mois	M	0	avant 3 mois	Troubles dyspeptiques Retard de croissance

II - LES DONNEES CLINIQUES

La définition du syndrome d'Hypercalciurie Idiopathique reposant avant tout sur un critère biologique, on conçoit la difficulté de dresser un tableau clinique univoque de cette affection. De fait, la symptomatologie rencontrée chez ces malades est assez hétérogène. Si chez l'adulte la lithiase rénale représente le signe d'appel capital rencontré dans presque la moitié des cas - encore que, dans bon nombre d'observations, l'hypercalciurie soit de découverte fortuite chez un malade apparemment bien portant - chez l'enfant, les choses sont très différentes : alors que la lithiase est plus rare, une symptomatologie clinique, en général riche, associe des manifestations très particulières, absentes chez l'hypercalciurique adulte. Les plus fréquemment rencontrées sont : un nanisme, une polyurie, des signes de rachitisme. Avant d'analyser ces symptômes, ainsi que d'autres plus accessoires, il est intéressant d'étudier dans quelles circonstances l'hypercalciurie a été découverte.

A - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE:

Elles sont assez variables. Cependant dans la majorité des cas, c'est la constatation d'un retard de croissance, souvent observé depuis de longue date, qui amène à faire hospitalier l'enfant pour des explorations complémentaires, qui feront découvrir l'hypercalciurie.

Parfois c'est la découverte à un examen systématique, d'une protéinurie, qui constitue le premier signe d'appel.

Plus rarement il s'agit d'une polyurie isolée, ou de signes de rachitisme associé au retard de croissance.

Ce peuvent être également des troubles digestifs atypiques - vomissements, douleurs épigastriques - qui ouvrent la scène clinique.

Enfin dans 4 observations l'hospitalisation a été motivée par la survenue d'hématuries isolées ou récidivantes, associées dans l'obs. 2 à l'expulsion de calculs. De toute façon ces 4 malades se sont avérés par la suite porteurs d'une lithiase rénale.

B - LE RETARD DE CROISSANCE

C'est de loin le symptôme le plus constamment rencontré :

1 - Le retard statural : dans la plupart des cas il s'agit d'un véritable nanisme : d'emblée il a attiré l'attention des observateurs qui insistent sur son importance :

- dans 6 observations (Obs. 5 - 8 - 15 - 20 - 21 - Obs. personnelle). Ce retard est véritablement considérable. La taille se situant à moins 5 déviations standard par rapport à la normale (- 5 D.S.).

- dans 6 cas (Obs. 4 - 6 - 9 - 13 - 18 - 19) la taille est à - 4 D.S.

- dans 3 cas (Obs. 14 - 16 - 17) à - 3 D.S.

- dans 3 cas (Obs. 7 - 10 - 12) à - 2 D.S.

- dans 3 observations seulement la taille est normale (Obs. 1 - 2 - 11).

Encore est-il vrai que le malade de A. FANCONI a présenté une croissance staturale insuffisante pendant l'année qui a suivi son hospitalisation.

L'ancienneté de ce nanisme est difficile à déterminer, mais dans la majorité des cas les Parents ont remarqué, dès les premiers mois, que leur enfant était anormalement petit. L'un des malades de ROYER (Obs. 4) ne mesurait que 47 cm. à la naissance, par contre celui de A. FANCONI (Obs. 10) mesurait 53cm. et c'est seulement au cours des mois suivants que le retard de croissance s'est dessiné. Dans notre observation le retard statural, important dès l'âge de 3 mois, s'est progressivement aggravé au cours des 2 années suivantes, passant de - 3 D.S. à - 5 D.S. Cette tendance à l'aggravation est également notée par GENTIL (Obs. 9). Dans d'autres cas le retard se maintient inchangé, ou se corrige partiellement, mais jamais de façon complète.

2 - Le poids : le déficit pondéral, s'il existe en général, est beaucoup moins marqué que le déficit statural. Dans les cas où il est important, il est en partie consécutif aux troubles associés. C'est ainsi que chez notre malade la stagnation pondérale, vraiment déses-

pérante, peut s'expliquer d'une part par la polyurie et le mauvais état d'hydratation qu'elle entraîne en permanence, d'autre part par la fréquence des troubles digestifs, anorexie et vomissements.

3 - L'âge osseux : étudié en présence d'un retard de croissance, s'avère parfois normal, le plus souvent retardé de façon importante. Il correspond fréquemment à l'âge statural ou lui est un peu supérieur.

Dans les cas où elles ont été pratiquées les explorations thyroïdiennes (radio-iode et P.B.I.) sont normales.

C - LES TROUBLES DE LA SPHERE URINAIRE :

Ils sont dominés par l'existence d'une polyurie pitressorésistante.

1 - La polyurie est le reflet clinique du déficit de concentration du rein. Avec lui elle réalise un véritable diabète insipide néphrogénique. Elle est assez régulièrement retrouvée par les observateurs. Dans 6 observations cependant elle fait défaut (Obs. 2 - 7 - 12 - 13 - 14 - 15), encore faut-il noter, dans les 3 dernières, l'existence d'un déficit du pouvoir de concentration isolé. Dans tous les autres cas, sauf 2 où la diurèse n'est pas mentionnée, il existe une polyurie manifeste, souvent considérable.

Citons à titre d'exemple un malade de ROYER (Obs. 20) qui, à 3 ans $1/3$, éliminait 2.500 cc. d'urines par 24 heures.

L'administration quotidienne de boissons abondantes, tout en limitant les conséquences fâcheuses de cette polyurie, accroît le chiffre de la diurèse de façon considérable.

2 - La polydipsie, conséquence logique de la polyurie, s'y associe de façon assez inconstante.

3 - Les hématuries : appartiennent à la symptomatologie propre de la lithiase urinaire. Nous avons vu qu'elles peuvent constituer un signe d'appel de valeur. Chez les 4 malades qui ont présenté des héma-

turies macroscopiques (Obs. 1 - 2 - 11 - 22) une lithiase urinaire a été mise en évidence radiologiquement.

Ces hématuries, isolées ou intermittentes, peuvent s'accompagner de douleurs, d'un léger état de choc, voire même d'expulsion de calculs (Obs. 2).

D - LES SIGNES DE RACHITISME :

Nous en étudierons plus loin les caractères radiologiques. Cliniquement ils peuvent se traduire par les stigmates habituels : chapelet costal, nouures épiphysaires, incurvations des membres inférieurs, etc..., qu'il s'agisse de rachitisme en pleine évolution ou de séquelles d'un rachitisme ancien.

Dans quelques cas les déformations sont considérables : la photographie que nous offrent GENTIL et Coll. de leur malade dans les Annales de Pédiatrie en est un vivant exemple. Comme ce dernier, notre jeune patient présente d'importantes incurvations fémoro-tibiales. DE LUCA et Coll. insistent également sur le caractère dystrophique de ce rachitisme, décrivant chez leurs quatre malades des bosses frontales et pariétales proéminentes, des jambes arquées "en parenthèse".

E - L'ATTEINTE DE L'ETAT GENERAL :

Elle peut parfaitement faire défaut : c'est le cas dans la plupart des observations qui décrivent ces enfants comme des sujets apparemment bien portants, abstraction faite des symptômes précédemment énumérés. Certains auteurs mettent même l'accent sur l'aspect floride de leurs malades, chez lesquels on est frappé par le contraste entre l'importance du nanisme et un poids relativement peu retardé par rapport à la normale (GENTIL : Obs. 8 et 9, A. FANCONI : Obs. 11, DENT : Obs. 12).

Par contre, l'atteinte de l'état général est notée dans 4 cas (Obs. 7 - 10 - 14 - Obs. personnelle). Elle prend une allure véritablement alarmante chez le malade de A. FANCONI avant son hospitalisation, et surtout chez notre malade, qui durant les 18 premiers mois

de son existence, n'a cessé de nous inquiéter par la fréquence des épisodes de déshydratation, un état véritablement pré-cachectique.

Ces signes généraux nous paraissent sous la dépendance de plusieurs facteurs, qui lorsqu'ils s'associent, aggravent considérablement l'évolution. Nous retiendrons avant tout :

- la polyurie, lorsqu'elle est précoce et excessive, et qu'elle n'est pas compensée par une ration liquidienne suffisante.
- les poussées d'infection urinaire répétées.
- l'état de carence calcique chronique.

Ces trois facteurs existaient simultanément chez notre malade et celui de A. FANCONI. La symptomatologie générale comporte dans ces deux cas :

- de la fièvre, en général irrégulière avec des clochers hyperthermiques de brève durée, pour lesquels il est difficile de dissocier le rôle respectif de l'infection urinaire et du déficit hydrique secondaire à la polyurie. Les hémocultures, lorsqu'elles ont été pratiquées, étaient négatives.

- Des épisodes de déshydratation aigus, souvent aggravés par des vomissements, peuvent revêtir une allure sévère et imposer une réhydratation par voie I.V. Leur fréquence est en partie responsable de la stagnation pondérale observées chez ces malades.

L'anorexie est couramment notée et contraste avec une relative polydipsie. Quant à l'asthénie, considérée par LICHTWITZ comme un signe d'appel important dans les Hypercalciuries Idiopathiques de l'adulte, elle est rarement signalée dans les formes de l'enfant.

F - LES MALFORMATIONS ASSOCIEES :

Elles sont assez fréquemment notées dans les observations d'Hypercalciurie Idiopathique. Se limitant le plus souvent à des anomalies morphologiques externes, elles n'ont pas de spécificité et il n'est pas question de décrire chez ces enfants un faciès particulier.

Citons à titre d'exemple les malformations suivantes : hypertélorisme, anomalies de forme et d'implantation des oreilles, yeux globuleux, palais ogival, syndactilie des orteils, pieds plats, cubitus valgus, etc...

Certaines malformations osseuses seront décelées par la radiologie: coxa valga, spina bifida, côtes bifides, hypertrophie de la crête frontale interne.

Une malade de ROYER présente un syndrome d'ataxie - téléangiectasie; GENTIL note chez l'un des siens une ichtyose généralisée apparue dès la naissance; DENT observe de son côté une mélanodermie qui l'a amené à pratiquer un bilan surrénalien, parfaitement normal.

Il faut insister enfin sur la possibilité d'anomalies dentaires, assez fréquemment signalées chez les enfants atteints d'hypercalciurie idiopathique (Obs. 4 - 5 - 16 - Obs. personnelle). Dans notre cas les dents présentaient une teinte jaunâtre curieuse : nous ignorons s'il s'agit d'une véritable malformation ou d'un trouble consécutif à la carence calcique.

G - LE NIVEAU PSYCHO-INTELLECTUEL :

Il reste par contre normal dans la majorité des cas. Dans 8 observations cependant une débilité, en général modérée, a été relevée. Cette proportion est trop faible pour que nous puissions en tirer des conclusions : un tel retard psycho-moteur, évalué chez des enfants fragiles, et soumis à des hospitalisations prolongées, n'a pas forcément un caractère inné et ne doit pas être considéré comme irrécupérable.

H - LES SIGNES OCULAIRES :

Ils méritent une place à part dans cette symptomatologie malgré leur apparente rareté. Nous passerons rapidement sur des anomalies diverses de caractère malformatif, notés dans certaines observations :

- héméralopie et xérosis conjonctival chez un malade de DE LUCA,
- curieuses anomalies de la macula (voir Fig. 2) et de pigmentation rétinienne chez notre propre malade. L'interprétation de ces images insolites n'a pu être précisée par les ophtalmologistes.

Nous insisterons par contre sur la constatation possible d'une cataracte. Quoique celle-ci existe seulement dans notre observation, elle revêt un intérêt incontestable sur le plan physio-pathologique, dans la mesure où elle reflète probablement la carence en calcium latente d'un organisme incapable d'utiliser cet élément minéral. Cette cataracte, constatée seulement à l'âge de un an, et non lors d'examens antérieurs, n'est certainement pas congénitale. KLOTZ chez des hypercalciuriques adultes a également observé des cataractes, associées dans certains cas à une ostéomalacie et à des signes de tétanie : il s'agit là très certainement de manifestations carentielles tout-à-fait superposables à celles présentées par notre malade.

I - LES SIGNES CLINIQUES DE TETANIE :

Il devraient comme la cataracte compléter éventuellement le tableau clinique chez les jeunes hypercalciuriques souffrant de carence calcique. De telles manifestations sont en fait rarement signalées :

- l'un des malades de ROYER (Obs. 6) a présenté secondairement des signes de tétanie, un autre (Obs. 20) présentait un tracé électromyographique caractéristique de spasmophilie.

- notre malade a présenté une seule fois une crise convulsive dont il est impossible d'affirmer la nature tétanique. Malgré une hypocalcémie majeure nous n'avons jamais noté chez lui les signes classiques de CHVOSTEK, de LUST et de TROUSSEAU; l'électromyogramme et l'électrocardiogramme étaient normaux.

o

o o

o

TABLEAU VI

Signes cliniques et radiologiques dans les hypercalciuries idiopathiques infantiles

	Age	Nanisme	Rachitisme	Ostéoporose	Retard de l'âge osseux	Polyurie	Hématuries	Infection urinaire	Lithiase rénale	Néphrocalcinose	Cataracte	Tétanie	Malformations associées	Anomalies dentaires	Retard mental
1	ZETTERSTROM	11 ans	0	0	—	—	+	0	+	0	0	0	0	—	0
2	ROSENKRANZ	10 mois	0	0	—	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0
3	DURAND	+	0	+	—	—	0	0	0	0	0	0	0	—	
4	ROYER	8 ans	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	+	+
5		5 a. 1/2	0	+	+	+	0	0	0	0 puis +	0	0	+	+	0
6		10 a. 1/2	0	+	+	+	0	0	0	0	0	+	+	0	+
7		3 a. 1/2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	+
8	GENTIL et Col.	4 a. 1/2	+	0	—	+	0	0	0	0	0	0	0	—	+
9		9 a. 1/2	séquelles	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	—	+
10	A. FANCONI	14 mois	0	+	+	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+
11		6 a. 1/2	0	+	0	+	+	0	+	+	0	0	0	0	0
12	DENT et Col.	7 a.	+	0	—	0	0	+	0	0	0	0	0		0

TABLEAU VI (suite)

	Age	Nanisme	Rachitisme	Ostéoporose	Retard de l'âge osseux	Polyurie	Hématuries	Infection urinaire	Lithiase rénale	Néphrocalcinose	Cataracte	Tétanie	Malformations associées	Anomalies dentaires	Retard mental
13	DENT et Col. 18 ans	+++	séquelles	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	0	+
14	BEILIN et CLAYTON 6 ans	++	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	+	0	0
15	NORDIO 33 mois	+++	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	DE LUCA et Col. 16 17 18 19	++	séquelles	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	+	0
17		++	+	0	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0	0
18		+++	+	0	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0	0
19		+++	+	0		+	0	0		0	0	0	+	0	+
20	ROYER 20 21	+++	+	+	+	+	0	0	0	0	0	+			
21		+++	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0			
22	G. FANCONI 9 ans	++	0	0		+	+		+	0	0	0			
OBSERVAT. PERSONNELLE	3 mois	+++	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0

CHAPITRE III

ETUDE BIOLOGIQUE

Si, comme nous l'avons vu, l'Hypercalciurie Idiopathique dans sa forme infantile s'oppose à la forme de l'adulte par la richesse de sa symptomatologie clinique, la même différenciation peut être faite sur le plan des signes biologiques. Chez l'enfant, l'hypercalciurie s'intègre dans un tableau biologique complexe reposant sur trois critères essentiels :

- l'hypercalciurie elle-même,
- le retentissement de l'hypercalciurie sur le métabolisme phosphocalcique et le squelette,
- l'atteinte rénale.

Nous étudierons successivement ces trois grands ensembles biologiques.

Nous n'avons pas volontairement consacré de chapitre spécial à l'étude radiologique de la maladie : les altérations radiologiques du squelette d'une part, celles de l'appareil urinaire d'autre part, sont trop intimement liées aux manifestations biologiques de cette affection pour que nous puissions les en dissocier.

I - L'HYPERCALCIURIE :

Nous avons vu dans un chapitre préliminaire, toutes les difficultés qu'implique l'étude de l'excrétion calcique urinaire, et

les critères qui permettent d'affirmer l'hypercalciurie d'une part, sa nature idiopathique d'autre part.

Les principales données numériques apportées par 21 observations de la littérature sont rassemblées dans le tableau N° VII. De la lecture de ces chiffres, on peut déduire un certain nombre de remarques :

A - Le taux moyen de la calciurie, exprimé en mg./kg./24h. (sauf dans les observations de DENT où le poids n'est pas spécifié), dépasse toujours 5 mg./kg./24h.

Dans 2 cas seulement (Obs. 6, de ROYER et Obs. 15, de NORDIO) elle est située entre 5 et 6 mg./kg./24h., mais compte-tenu du contexte clinique et biologique on est en droit de considérer cette hypercalciurie modérée comme pathologique.

Dans les autres cas l'hypercalciurie est indiscutable, franchement élevée dans la majorité des cas, puisque dans 11 observations le taux moyen atteint ou dépasse 10 mg./kg./24h., avec un chiffre record de 20 mg./kg./24h. dans une récente observation de ROYER (Obs. 20).

B - Les variations spontanées de la calciurie peuvent être importantes. Cette variabilité a été notée chez les sujets normaux; chez certains hypercalciuriques les écarts atteignent de telles proportions que par moment la calciurie s'abaisse à des valeurs normales ou sub-normales. ROYER insiste tout particulièrement sur ce phénomène, qu'il a noté chez 2 de ses malades : ces derniers présentent en effet des variations dont le rythme paraît saisonnier, avec une calciurie maxima au printemps et en été, minima en hiver. La possibilité de courtes périodes normo-calciuriques est également notée par ZETTERSTROM, NORDIO, et nous-mêmes, mais dans ces observations le rythme saisonnier n'apparaît pas nettement. En outre, dans notre cas personnel, l'abaissement de la calciurie apparaît liée à une réduction passagère de la filtration glomérulaire, plutôt qu'à un phénomène spontané.

Quant au problème des variations de la calciurie provoquées

TABEAU VII
Hypercalciurie idiopathique (taux de la calciurie en mg/kg/24 h.)

		CALCIURIE MINIMALE	CALCIURIE MOYENNE	CALCIURIE MAXIMALE
ENFANTS NORMAUX		—	inférieure à 3	inférieure à 6
1	ZETTERSTROM	3	7,6	12,7
2	ROSENKRANZ	6,4	6,6	6,7
4	} ROYER	9,2	17,5	23,7
5		1,9	7,4	13
6		3,6	5,8	11,2
7		4,2	7,5	10,4
8	} GENTIL et Col.	7	10	13
9		9	14	19
10	} A. FANCONI	9	10,1	13,5
11		9,7	10	10,4
12	} DENT et Col.	—	314 mg/24 h. à 7 ans	—
13		—	232 mg/24 h. à 18 ans	—
14	BEILIN et CLAYTON	8,5	14,5	17,3
15	NORDIO	2,3	5	7,6
16	} DE LUCA et Col.	10	11	12
17		9,5	13,3	17,1
18		8,2	9,6	11
19		—	14	—
20	} ROYER	6	20	26
21		5,3	14	38,3
OBSERVATION PERSONNELLE		3,5	8,8	15

par divers traitements ou régimes, il sera envisagé plus loin, dans l'étude physio-pathologique de la maladie.

II - LE RETENTISSEMENT DE L'HYPERCALCIURIE SUR LE METABOLISME PHOS-PHO-CALCIQUE ET LE SQUELETTE.

Comme résultante d'une fuite urinaire exagérée de calcium, on doit logiquement s'attendre à l'apparition d'un état de carence calcique, si cette fuite n'est pas compensée par un apport calcique digestif équivalent. Quelle est la traduction biologique de cet état carentiel dans l'hypercalciurie idiopathique? Dans quelle mesure l'organisme est-il capable de compenser ce déficit calcique, s'il existe réellement? Trois types d'explorations doivent permettre de juger des perturbations du métabolisme phospho-calcique:

1 - A l'étage squelettique : l'étude radiologique qui évaluera indirectement l'intensité de la fixation calcique.

2 - A l'étage plasmatique : la mesure des constantes biologiques de ce métabolisme (calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, dosage direct et indirect des fractions calciques plasmatiques); et à l'étage urinaire, le dosage de la phosphaturie et de la citraturie.

3 - A l'étage intestinal : la mesure du coefficient d'utilisation digestive (C.U.D.) du calcium, par la méthode des bilans. Celle-ci donnera en outre une idée de la carence éventuelle par l'étude de la balance calcique.

A - EXPLORATION RADIOLOGIQUE DU SQUELETTE :

Deux types de lésions sont observés dans l'hypercalciurie idiopathique : le rachitisme, l'ostéoporose.

1 - Le rachitisme : est retrouvé dans presque la moitié des cas. Sa traduction radiologique est variable suivant l'âge du malade, et l'éventualité de traitements vitaminiques D antérieurs :

- dans 3 cas (Obs. 9 - 13 - 16) il s'agit de séquelles de rachitisme, sous forme de déformations des membres inférieurs essentiellement,

observées chez de grands enfants.

- dans 3 autres cas l'aspect radiologique est celui d'un rachitisme en voie de réparation, après traitement vitaminique D.

- dans 4 autres cas (Obs. 8 - 19 - 20 - et Obs. personnelle) le rachitisme est intense, en pleine évolution, frappant par l'importance des déformations osseuses et l'ostéoporose qui s'y associe (stries de LOOSER MILKMANN).

Certains caractères confèrent à ce rachitisme un aspect particulier :

- son évolution particulièrement prolongée, fréquemment signalé après l'âge de 2 ans, il ne présente pas de tendance à la guérison spontanée.

- la possibilité d'apparition tardive d'un rachitisme sur un squelette préalablement ostéoporotique, comme il est noté dans une observation de ROYER (Obs. 20).

- la nécessité de doses parfois importantes et répétées de vitamine D pour réparer ce rachitisme.

- une tendance à rechuter à distance d'un traitement vitaminique D.

Ces 2 derniers faits sont soulignés par GENTIL et DENT qui affirment être en présence d'un type particulier de rachitisme tubulaire rénal. C'est sans doute dans notre observation que l'évolution du rachitisme est la plus frappante, par la succession des rechutes, transitoirement réparées par l'administration des vitamines D, et anormalement prolongées au-delà de la deuxième année.

2 - L'ostéoporose est également signalée dans près de la moitié des cas. Parfois associée au rachitisme, elle est le plus souvent isolée, atteignant le squelette de façon diffuse, en général modérée.

3 - L'absence de signes radiologiques au niveau du squelette est enfin possible, mais cette éventualité n'est retrouvée que dans 5 cas. Parmi eux, un seul nourrisson (Obs. 2 de ROSENKRANZ) est indemne de toute atteinte osseuse.

B - LE METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE.

1 - La calcémie:

Nous avons précédemment défini l'hypercalciurie idiopathique comme une hypercalciurie sans hypercalcémie. De fait et dans la majorité des cas, la calcémie est normale.

Toutefois dans un petit nombre de cas, peut survenir une hypocalcémie, en général associée à des signes de rachitisme, parfois à une simple ostéoporose. Cet abaissement de la calcémie est le plus souvent modéré et transitoire (Obs. 2 - 8 - 9 - 10 - 20); il disparaît après traitement vitaminique D.

Seul notre malade présente une hypocalcémie majeure, presque chronique. Il est particulièrement intéressant d'observer chez ce dernier le parallélisme évolutif entre l'hypocalcémie et les signes de rachitisme. Cette association témoigne de l'incapacité de l'organisme à compenser un état de carence calcique extrême. La vitamine D elle-même n'est que d'un secours momentané, et c'est seulement en élevant considérablement la ration calcique alimentaire, que nous sommes parvenus à remonter le taux de la calcémie, tout en corrigeant partiellement les dégâts osseux.

2 - L'étude des différentes fractions du Calcium plasmatique.

Nous rappelons que dans le plasma, le calcium se répartit selon 3 fractions : le calcium diffusible ionisé, le calcium diffusible lié aux acides organiques (en particulier à l'acide citrique), et le calcium non diffusible lié aux protéines. Ces 3 fractions peuvent être étudiées :

- soit indirectement, par le dosage de la protéïnémie d'une part, de la citratémie d'autre part,

- soit directement, par diverses méthodes qui dosent le calcium ionisé et le calcium diffusible ou ultra-filtrable. Ces techniques font appel soit à des méthodes biologiques (MAC LEAN et HASTINGS), soit à des procédés de coagulation (SOULIER) et surtout d'ultra-filtration (FANCONI et ROSE, SUZUKI, PRASAD, TORIBARA, SCHIRARDIN). Les résultats donnés par ces auteurs sont très divergents; la réalisation

pratique des dosages, très délicate et sujette à de nombreuses causes d'erreur, oblige à une grande prudence dans l'interprétation des résultats.

Des les Hypercalciuries Idiopathiques, cette étude revêt théoriquement un double intérêt :

- recherche de modifications éventuelles du calcium ionisé : soit élévation à l'origine de l'hypercalciurie, soit abaissement rendant compte d'une tétanie latente, alors que la calcémie globale est normale,

- détection d'une augmentation du calcium diffusible non ionisé, en particulier de la fraction organique liée aux citrates, qui pourrait également apporter une explication à l'hypercalciurie.

Ces études ont été rarement pratiquées dans l'hypercalciurie idiopathique de l'enfant. Les résultats obtenus sont décevants :

- la citratémie est normale dans les cas de ROYER, variable dans notre observation.

- la protéinémie est normale dans les cas où il existe une hypocalcémie.

- le calcium ultra-filtrable, dosé chez le malade de BELLIN est considéré comme normal. Chez notre malade par contre nous trouvons un abaissement très important à la fois du calcium ultra-filtrable et de sa fraction ionisée, alors que le calcium ultra-filtrable non ionisé serait plutôt augmenté. En raison des imprécisions inhérentes aux difficultés des méthodes de dosage, nous n'osons pas tirer de conclusions de ces résultats. Nous pensons cependant que l'étude systématique des fractions calciques, dans la mesure où l'on disposerait de techniques fidèles, pourrait ultérieurement apporter des renseignements intéressants concernant la physiopathologie des Hypercalciuries Idiopathiques.

3 - La phosphorémie, trouvée en général abaissée dans les hypercalciuries idiopathiques de l'adulte, l'est moins constamment dans la forme de l'enfant :

- dans 12 observations elle est normale,

- dans 7 observations elle est abaissée, discrètement dans 3 cas, de façon considérable (inférieure à 30 mg./l.) dans les 4 autres cas. Cette hypophosphorémie est en général rencontrée dans les formes avec rachitisme, en particulier lorsqu'il existe une hypocalcémie : elle indique alors que l'hypocalcémie n'est pas liée à un hypo-fonctionnement parathyroïdien. Dans notre observation l'hypocalcémie très importante et l'hypophosphorémie plus discrète évoluent de façon tout-à-fait parallèle, la phosphorémie se normalisant comme la calcémie après charge en vitamine D (cf. figure N° 7).

4 - Les phosphatases alcalines sont normales ou augmentées dans les formes avec rachitisme, leur taux s'abaissant après traitement par la vitamine D. Toutefois dans notre observation, nous avons été étonnés par l'absence d'élévation des phosphatases alcalines en période de rachitisme évolutif.

5 - Phosphaturie et Clearance des phosphates : à l'hypercalciurie s'oppose l'absence de diabète phosphaté. Si l'on admet, comme la plupart des auteurs, la grande variabilité d'un examen à l'autre de la phosphaturie (15 à 45 mg./kg./24h.), on peut affirmer qu'elle est normale dans la majorité des cas d'hypercalciurie idiopathique de l'enfant.

Il en est de même pour la clearance des phosphates et le coefficient de réabsorption tubulaire du phosphore, lorsque celui-ci a été calculé.

Toutefois dans 5 observations sont notées des anomalies de l'excrétion des phosphates : hyperphosphaturie et augmentation de la clearance des phosphates dans les observations de ROSENKRANZ (Obs. 2) de DENT (Obs. 12 - 13) et de GENTIL (Obs. 8), réduction de 63% du coefficient de réabsorption tubulaire du phosphore dans une observation de ROYER (Obs. 7). Dans les 2 derniers cas ce coefficient remonte à la normale sous perfusion calcique, alors que la phosphaturie s'abaisse : ceci tend à indiquer qu'on n'a affaire ni à une hyperparathyroïdie primitive, ni à un diabète phosphaté tubulaire. Cette anomalie peut être mise sur le compte d'une hyperparathyroïdie

fonctionnelle, secondaire à la carence calcique présentée par ces malades. C'est également l'interprétation que donne DENT de la clearance des phosphates accrue constatée chez ses 2 patients. Ce fait s'explique moins bien chez le malade de ROSENKRANZ qui ne paraît pas souffrir d'une telle carence.

6 - La citraturie dans les 8 cas où elle a été dosée est tantôt normale, tantôt basse (ROYER: Obs. 21 - NORDIO), tantôt légèrement augmentée (A. FANCONI).

C - LES BILANS CALCIQUES.

Ils ont été pratiqués par plusieurs auteurs (ROYER, GENTIL, A. FANCONI, DENT, BEILIN, DE LUCA) et par nous-mêmes.

Le but de cette épreuve est de mesurer d'une part le calcium ingéré, d'autre part le calcium fécal et urinaire, et d'en déduire par soustraction la balance calcique.

Nous insisterons une fois de plus sur les difficultés pratiques soulevées par cette méthode : elle exige un régime alimentaire strictement adapté, l'absence de troubles digestifs chez le malade, la collection de la totalité des selles et des urines, avec un matériel spécialement traité. C'est dire la nécessité d'une collaboration étroite entre personnel infirmier, médecins et biologistes, condition essentielle pour la réussite de ces bilans.

Les bilans sont en général effectués sur des périodes de 5 jours; ROYER conseille une période de préparation alimentaire préalable et la répétition des bilans. Nous avons pratiqué nous-mêmes ces explorations, malheureusement l'âge de notre malade, et la survenue fréquente des troubles digestifs nous ont empêché de les répéter, ce qui atténue dans une certaine mesure la validité des résultats obtenus.

1 - La balance calcique : elle est, dans l'hypercalciurie idiopathique de l'enfant, le plus souvent déficitaire, c'est-à-dire inférieure aux besoins quotidiens, avec un apport calcique alimentaire normal. Dans les 16 observations où cette balance calcique a été

calculée :

- elle est négative dans 4 cas,
- elle est faiblement positive dans 7 cas,
- elle est positive à un taux suffisant aux besoins dans 5 cas.

Dans notre cas personnel, cette balance atteint un taux élevé pour l'âge de l'enfant (+ 518 mg./24h.), mais il faut tenir compte du fait que ce bilan a été effectué avec un apport calcique très élevé (1500 mg./24h.) et en période de réparation du rachitisme. La même remarque peut être faite chez le premier malade de DENT (Obs. 12) qui, avec un apport de 1330 mg./24h. de calcium, a une balance adaptée à ses besoins. Les 3 autres malades dont la balance calcique est normale compensent tous leur hypercalciurie par une hyperabsorption intestinale de calcium (GENTIL : Obs. 9, DENT : Obs. 13, ROYER : Obs. 21).

2 - Le coefficient d'utilisation digestive du Calcium (C.U.D.) est le deuxième renseignement intéressant apporté par les bilans calciques dans la mesure où il traduit l'absorption intestinale du calcium.

Il se définit comme le rapport :

$$\text{C.U.D} = \frac{\text{Calcium non retrouvé dans les selles}}{\text{Calcium ingéré}}$$

Ce pourcentage, qui ne tient pas compte du calcium endogène secrété dans l'intestin, est un reflet un peu inexact mais tout de même valable de l'absorption calcique. Les valeurs normales, variables suivant l'âge et l'apport calcique alimentaire, ne sont pas encore établies avec certitude, les chiffres différant suivant les auteurs.

Si l'on se réfère aux normales données par IRVING chez le nourrisson et ROYER chez l'enfant, les résultats peuvent s'établir comme suit, dans 16 observations d'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant :

- dans 7 cas le C.U.D. est normal (15 à 32%),
- dans un cas (Obs. 7 de ROYER) il est abaissé à 5%, sans qu'une explication soit donnée à ce fait,

TABLEAU VIII

Explorations du métabolisme phospho-calcique dans les hypercalciuries idiopathiques infantiles

	Calcémie mg/l.	Phosphorémie mg/l.	Phosphatases Alcalines	Phosphaturie mg/24 h.	Citrémie mg/l.	Citraturie mg/kg/24 h.	% de réabsorption tubulaire des phosphates	Coefficient de fixation calcique (perfusion calcique)	Balance calcique mg/24 h.	C. U. D.
1 ZETTERSTROM	104	61	16 B. et B.	—	—	—	—	—	—	—
2 ROSENKRANZ	96	54	9,9 K.A.	324	—	—	—	—	—	—
4	98	42	9 U.B.	527	15,5	7	82 %	66 %	— 98	20 %
5	100	20	9,4 U.B.	417	—	—	83 %	67 %	+ 60	15 %
6	96	58	10 U.B.	382	—	9,7	78 %	75 %	+ 69	25 %
7	100	38	9 U.B.	212	—	—	63 %	57 %	— 71	5 %
8	84	28	19 et 25 U.B.	435	—	—	40 %	71 %	+ 58	35 %
9	70 et 85	40 et 44	28 et 37 U.B.	480 et 650	—	—	—	—	+ 244 Ca 45)	93 % Ca 45)
10	107	42	7,8 U.B.	—	—	16,8 et 23,5	—	—	+ 44	21 %
11	110	43	0,5 U.B.	—	—	16,5 et 9,6	—	—	—	—
12 DENT et Col.	95	24	55 K.A.	900	—	—	—	—	+ 180	34 %

TABLEAU VIII (suite)

	Calcémie mg/l.	Phosphorémie mg/l.	Phosphatases Alcalines	Phosphaturie mg/24 h.	Citrémie mg/l.	Citraturie mg/kg/24 h.	% de réabsorption tubulaire des phosphates	Coefficient de fixation calcique (perfusion calcique)	Balance calcique mg/24 h.	C. U. D.
13 DENT et Col.	99	27	37 K.A.	735	—	—	—	—	+ 170	50 et 64 %
14 BEILIN et CLAYTON	96	42	15 K.A.	584	—	—	—	—	+ 50	38 %
15 NORDIO	N	N	N	—	—	2,46	95 %	48 %	—	—
16	100	48	8,5 U.B.	300 et 380	—	—	78 %	54 %	+ 8	24 %
17	102	42	9 U.B.	150 et 220	—	—	85 %	43 %	+ 31	32 %
18	98	52	9,4 U.B.	190 et 250	—	—	82 %	58 %	— 30	28 %
19	105	60	—	170	—	—	—	—	—	—
20	94 puis basse	39	23 U.B.	290	24,4 et 18,6	9,36	—	77 %	— 55	39 %
21	94	63	11 U.B.	294	25,7	2,9	—	91 %	+ 120	60 %
OBSERVATION PERSONNELLE	48	31	5,15 U.B.	92	17 et 19	4,8	94 %	70 %	+ 518*	39 %

B. et B. = Unités Busch et Busch.
K.A. = Unités King Armstrong

U.B. = Unités Bodansky.
* avec un régime hypercalcique.

- dans 5 cas, il est modérément augmenté (34 à 39%) : parmi eux le malade de DENT et le nôtre, dont le léger excès d'absorption peut s'expliquer par un apport calcique alimentaire élevé :

- dans 3 cas (Obs. 9, 13, 21), le C.U.D. est considérablement augmenté (50 à 93%). Nous discuterons plus loin la signification de cette hyperabsorption.

Ainsi dans plus de 3/4 des cas il n'existe pas d'exagération importante de l'absorption intestinale du calcium : une différence essentielle s'établit ainsi avec l'hypercalciurie idiopathique de l'adulte qui la plupart du temps comporte une hyperabsorption digestive du calcium.

3 - Les bilans phosphorés : présentent moins d'intérêt. Dans les où ils ont été étudiés, ils suivent en général assez fidèlement les bilans calciques.

III - L'ATTEINTE RENALE.

Constamment présente dans l'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant l'atteinte rénale, parfois suspectée cliniquement devant la présence d'une polyurie, d'hématuries, ou de signes d'infection urinaire, sera mise en évidence par trois types d'explorations : radiologiques, biochimiques et anatomo-pathologiques.

A - LES DONNEES RADIOLOGIQUES:

Deux types d'anomalies très particulières sont susceptibles de se rencontrer : une lithiase rénale, une néphrocalcinose.

1 - La lithiase rénale est une éventualité beaucoup plus rare que dans la forme de l'adulte. Elle n'est signalée que dans 4 observations (ZETTERSTROM - ROSENKRANZ - A. FANCONI - G. FANCONI). Cette lithiase ne présente pas de caractères très spécifiques : les calculs peuvent être uniques ou multiples, uni ou bilatéraux, leur siège est variable, pyélocaliciei ou pelvien; ils peuvent être expulsés et disparaître définitivement (Obs. 2). L'examen chimique du calcul n'a été pratiqué que dans cette dernière observation

(ROSENKRANZ), il renferme essentiellement du phosphate de calcium.

2 - La néphrocalcinose, rarement signalée chez l'adulte hypercalciurique, semble par contre appartenir en propre à la forme de l'enfant (FANCONI - ROYER - BEILIN). Elle se définit comme la précipitation de dépôts calcaires, au niveau du parenchyme rénal. A un stade précoce, ces dépôts peuvent être observés au microscope (Obs. 10 de FANCONI), par la suite ils vont s'assembler en amas macroscopiquement visibles sous forme de fines concrétions, opaques aux rayons X.

Dans 4 observations cette néphrocalcinose, bilatérale, a été mise en évidence sur les clichés simples des régions lombaires (Obs. 5, 11, 14, Obs. personnelle). Chez notre malade, ces images radiologiques, présentes dès l'âge de 3 mois, sont particulièrement spectaculaires et prennent l'aspect de véritables plaques calcaires multiples, siégeant à la fois dans la corticale et la médullaire des 2 reins (voir fig. N° 4). Dans les autres observations cette néphrocalcinose est plus discrète, à prédominance médullaire. Dans un cas de ROYER (Obs. 5) elle n'est apparue qu'après plusieurs années d'évolution.

B - LES DONNEES BIOCHIMIQUES :

Outre l'hypercalciurie, qui peut dans une certaine mesure être intégrée au tableau rénal, un certain nombre de perturbations de la sphère urinaire vont réaliser une véritable néphropathie, propre à l'hypercalciurie idiopathique de l'enfant. Les principales composantes en sont : le déficit du pouvoir de concentration, la protéinurie tubulaire, et plus accessoirement l'infection urinaire.

1 - Le déficit du pouvoir de concentration du rein:

Nous avons vu plus haut qu'un tel trouble pouvait être suspecté cliniquement devant une polyurie importante, résistante à la Pitressine.

Sur le plan biologique il sera mis en évidence par l'étude de la densité ou de l'osmolarité urinaire, dont on recherchera le

taux minimum, soit par une épreuve de dilution-concentration, soit au cours d'une simple épreuve de soif. Le caractère rénal tubulaire du trouble sera affirmé par sa non correction après injection de post-hypophyse.

Les études pratiquées dans les cas d'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant, il ressort que ce trouble de concentration est principalement présent :

- dans 3 observations seulement la densité urinaire maxima dépasse 1025 (Obs. 7, 7, 13), toutefois le malade de GENTIL présente une polyurie importante en dépit d'une capacité de concentration normale,
- dans 4 cas ce trouble est discret, la densité atteignant 1024 - 1025 (Obs. 2, 11, 17, 18),
- dans toutes les autres observations le trouble est évident, souvent majeur, la densité maxima restant inférieure à 1020 dans près d'un quart des cas.

Il faut remarquer en outre que le déficit du pouvoir de concentration peut exister alors qu'il n'y a pas de polyurie (Obs. 2, 12, 14, 15). En général ces deux manifestations coexistent; lorsqu'elles sont très importantes elles peuvent entraîner une hypertonie plasmatique, exacerbée par l'épreuve d'hydropénie, parfois chronique - comme chez notre malade - lorsque la ration liquidienne ne compense pas la polyurie.

Notons enfin le caractère parfois réversible de ce trouble de concentration qui peut disparaître complètement lorsque la calciurie retourne à des taux normaux, soit spontanément, soit sous l'influence de la thérapeutique : ce phénomène, observé par ROYER et par NORDIO, n'est cependant pas retrouvé par tous les auteurs. Nous analyserons plus loin la physiopathologie de ces perturbations.

2 - La protéinurie : souvent à l'état de traces, exceptionnellement massive, elle accompagne cependant l'hypercalciurie dans un grand nombre de cas : sur 23 observations, elle est retrouvée 14 fois. Elle peut être intermittente, comme chez notre malade, mais elle ne paraît pas influencée par le taux de la calciurie.

L'analyse de cette protéinurie par les méthodes immuno-électrophorétiques et surtout par l'électrophorèse sur gel d'amidon, apporte des renseignements du plus haut intérêt : le caractère tubulaire de cette protéine signé en particulier par la présence d'une "post-gamma-protéine" sur gel d'amidon, est retrouvé par plusieurs auteurs (GENTIL - DENT - A. FANCONI - G. FANCONI - Obs. personnelle). Dans d'autres cas (ROYER) le protéine urinaire est un sérum-albumine s'accompagnant d'une augmentation de la bêta-lipoprotéine lente à l'immunoélectrophorèse du sérum.

3 - L'infection urinaire : bien qu'authentifiée dans un petit nombre de cas, où une véritable pyurie avec bactériurie est mise en évidence (Obs. 2, 10, 13 - Obs. personnelle), l'infection urinaire semble pouvoir survenir à tout moment de l'évolution de la maladie. En faveur de cette hypothèse : la fréquence avec laquelle est retrouvée une leucocyturie isolée et aseptique, en particulier chez les malades présentant une néphrocalcinose. Ainsi, dans notre observation, la leucocyturie subsiste entre les poussées d'infection urinaire, traduisant sans doute une atteinte interstitielle du parenchyme rénal.

4 - La fonction glomérulaire dans les Hypercalciuries Idiopathiques de l'enfant.

Son intégrité apparaît dans la plupart des observations : l'azotémie, les clearances de la créatinine endogène et de l'urée, l'épreuve de la P.S.P., lorsqu'elles ont été étudiées, sont généralement normales.

Toutefois GENTIL signale chez son second malade une discrète perturbation des fonctions glomérulaires, un des malades de DENT a présenté un épisode d'urémie transitoire, ROYER signale chez l'un des siens une baisse de la filtration glomérulaire apparue en même temps qu'est constatée une néphro-calcinose. De même dans notre observation, le taux d'azotémie s'élève de façon intermittente et s'accompagne d'une réduction transitoire de la filtration glomérulaire. Ces constatations évoquent la possibilité d'une atteinte fonctionnelle

de l'appareil glomérulaire : de tels troubles n'ont rien de surprenant chez des sujets présentant une néphrite interstitielle, voire même d'une néphrocalcinose.

5 - Les fonctions tubulaires :

Rien chez les enfants atteints d'Hypercalciurie Idiopathique n'indique une atteinte du tube proximal : l'équilibre ionique est toujours trouvé normal, il n'y a pas de syndrome de perte de sel et il n'a jamais été noté de méliturie. L'hyperaminoacidurie, constatée dans 4 cas, est discrète et globale, elle peut fort bien être rattachée au rachitisme présent chez ces malades. Quant à l'hyperphosphaturie parfois signalée, nous avons vu qu'elle pouvait être interprétée comme manifestation d'hyperparathyroïdisme secondaire.

L'atteinte du tube distal, à l'opposé, peut parfaitement être suspectée en présence d'une hypercalciurie et d'un trouble de concentration. Nous discuterons plus loin la validité de cette hypothèse.

Le tube distal est en outre le siège de l'excrétion des ions acides et ammonium : dans tous les cas publiés dans la littérature, l'absence d'acidose est spécifiée. Dans la plupart des observations, ce fait a été confirmé par une étude de l'acidurie et de l'ammoniurie provoquées, lors d'une épreuve de surcharge en Cl N H_4 . Notre observation apporte dans une certaine mesure une réserve à cette règle. Nous avons vu quelle difficulté a suscité l'interprétation de l'acidose sanguine transitoirement présentée par notre malade : elle évoque en tout cas la possibilité d'altération passagère et réversible de l'équilibre acido-basique, qui avec l'azotémie et le trouble de filtration, s'intègre dans le cadre d'une néphropathie fonctionnelle, compliquant les formes graves d'Hypercalciurie Idiopathique.

C - LES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

L'étude histologique du parenchyme rénal, prélevé par ponction-biopsie ou par biopsie chirurgicale, a été pratiquée par ROYER,

TABLEAU IX

Symptômes rénaux dans les hypercalciuries idiopathiques infantiles

n. i. = néphrite interstitielle
n. c. = néphrocalcinose

	Polyurie	Densité maxima	Protéinurie	Hématurie microscopique	Leucocyturie	Bactériurie	Azotémie	Clearance de la créatinine	Equilibre acido-basique	U. I. V.	Biopsie rénale
1 ZETTERSTROM			0						N	lithiase	
2 ROSENKRANZ	0	1025	traces	+	+	+	N	N	N	lithiase	
3 DURAND	0	↗	traces (transitoire)						N	lithiase (secondaire)	
4	+	1020	0	0	0	0	N	N	N	N	N
5	+	1015	1 à 2 g/l. tubulaire	0	0	0	N	N puis basse	N	N puis n. c.	n. i. (1)
6	±	1018	0,40 à 3 g/l.	0	0	0	N	N	N	N	N
7	0	1026	0	0	0	0	N	N	N	pyélo- néphrite	n. i.
8	+	1028	0,30 à 1 g/l. tubulaire	0	0	0	N	N	N	N	N puis n. i.
9	+	1020	1,2 à 2,4 g/l. tubulaire	0	0	0	N	N ou basse	N	N	n. i.
10	+	1007	0	0	+	+	N	N	N	N	n. i. + n. c.
11	±	1015	0,2 à 5 g/l. tubulaire	+	0	0	N	N	N	Lithiase + n. c.	
12 DENT et Col.	0	1020	traces tubulaire	0	+	0	N	N	N		

TABLEAU IX (suite)

	Polurie	Densité maxima	Protéinurie	Hématurie microscopique	Leucocyturie	Bactériurie	Azotémie	Clearance de la créatinine	Equilibre acido-basique	U. I. V.	Biopsie rénale
13 DENT et Col.	0	1028	+ tubulaire	0	+	0	N ou élevée		N	N	
14 BEILIN et CLAYTON	0	1020	0	+	+	±	N	N	N	n. c.	
15 NORDIO	0	1020	0	0	0	0	N	N	N	N	
16	+	1024	0,38 à 0,52 g/l.	±	0	0	N		N	N	
17	+	1024	0,36 à 0,50 g/l.	±	0	0	N		N	N	
18	+	1024	0,026 à 0,037 g/l.	±	0	0	N		N		
19	+	1018	traces	0	0	0	N		N		
20	+	1010	0	0	0	0	N	N	N	N	n. i.
21	+	1010	0	0	0	0	N	N	N	N	n. i.
22 G. FANCONI	+		+ tubulaire	+	0	0	N	N	N	lithiase	
OBS. PERSONNELLE	+	1009	0,10 à 0,40 g/l. tubulaire	0	+	+	N ou élevée	N	acidose transitoire puis N	n. c.	

GENTIL et A. FANCONI.

Les résultats des 8 examens ainsi pratiqués sont assez décevants :

- dans 2 cas le parenchyme rénal est normal,
- les autres fois l'aspect est assez banalement celui d'une néphrite interstitielle en foyers, souvent discrète. Les lésions tubulaires, si elles sont parfois notées (Obs. 8), n'ont pas de spécificité particulière.

L'intérêt essentiel de la biopsie rénale réside en fait, à notre avis, dans la détection éventuelle d'une néphrocalcinose latente, invisible radiologiquement. Une telle constatation a été faite par A. FANCONI, chez le premier de ses malades.

o

o o

o

C H A P I T R E I V

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Il est difficile, à partir de 23 observations d'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant, de dresser un tableau évolutif homogène de cette affection. Il est en outre impossible d'en établir le pronostic lointain, le recul des observations étant trop court pour porter des conclusions définitives quant au caractère de gravité de la maladie. De l'enquête que nous avons effectuée auprès des auteurs, nous pouvons cependant dégager les notions suivantes :

I - L'EVOLUTION.

A - Elle est de façon générale dominée par :

1 - La persistance de l'hypercalciurie qui, si elle est variable et susceptible d'être réduite momentanément par divers traitements, ne manifeste jamais de régression spontanée et définitive.

2 - La persistance du retard de croissance staturale, en dépit d'une progression pondérale et d'un développement psycho-moteur satisfaisants. Aucun des malades publiés n'a été capable de combler son déficit statural : si dans quelques cas (Obs. 8, 10, 16, 18), nous avons la notion d'une croissance améliorée, la plupart du temps ce déficit se maintient à un taux identique. Bien plus, il est des cas où le nanisme a tendance à s'aggraver; ce fait s'observe en particulier dans les formes graves qui comportent une atteinte glomérulaire (Obs. 9 - Obs. personnelle).

B - En ce qui concerne l'atteinte rénale :

- la protéinurie ne se modifie pas en général au cours des années, gardant souvent un caractère intermittent,

- la polyurie et le déficit de pouvoir de concentration évoluent de pair avec l'hypercalciurie, pouvant dans certains cas s'amender en période de calciurie normale (ROYER - NORDIO),

- la lithiase, lorsqu'elle est présente, ne manifeste pas de tendance particulière à l'aggravation; elle peut même disparaître (Obs. 2) toutefois il paraît logique de prévoir des rechutes ou même l'apparition de calculs, au cours de l'évolution des formes non lithiasiques au départ,

- la néphrocalcinose par contre est susceptible d'étendre ses dégâts (Obs. personnelle), et même d'apparaître en cours d'évolution (Obs. 5 de ROYER).

- l'atteinte de l'appareil glomérulaire enfin reste absente dans la plupart des cas. Dans notre observation elle ne s'est pas sensiblement aggravée. ROYER l'a vu apparaître chez l'un de ses malades (Obs. 5) après plusieurs années d'évolution.

C - En ce qui concerne la carence calcique, évidente dans certaines observations, latente dans d'autres, voire absente dans les cas où elle est compensée par une hyperabsorption digestive, elle est susceptible de s'extérioriser à un moment donné de l'évolution, puis de s'atténuer sous l'effet d'un traitement vitamino-calcique. Nous avons vu ainsi dans notre observation rechuter à plusieurs reprises rachitisme et hypocalcémie. De même ROYER a assisté chez l'un de ses malades à l'apparition secondaire de la triade rachitisme - hypocalcémie - tétanie, alors que l'aspect du squelette était primitivement oséoporotique (Obs. 20).

Dans d'autres cas, le rachitisme noté initialement a guéri définitivement avec des doses modérées de vitamine D (GENTIL - DENT).

Pour ce qui est de l'ostéoporose, fréquemment observée dans cette affection, nous n'avons pas la notion d'une aggravation importante après plusieurs années d'évolution.

II - LE PRONOSTIC

Il ne peut être basé que sur des hypothèses dans une affection chronique dont nous ignorons l'évolution à longue échéance.

A - A court terme, il est certain que la maladie n'a pas un caractère de gravité tel que l'on puisse redouter une évolution fatale. Tous les malades dont les observations ont été rapportées sont actuellement vivants, sauf un (Obs. 19) qui est décédé d'une broncho-pneumonie, sans rapport avec l'hypercalciurie idiopathique.

Toutefois certaines formes, particulièrement graves et précoces, comme celle que nous avons rapportée, peuvent revêtir d'emblée un aspect clinique particulièrement sévère, voire alarmant : la coexistence chez un nourrisson d'un véritable diabète insipide néphrogénique, source d'épisodes de déshydratation répétés, et d'une hypocalcémie, susceptible à tout moment de faire surgir des accidents de type tétanique, justifie les craintes que nous avons nourries à l'égard de la vie de notre malade.

B - Le pronostic lointain est beaucoup plus difficile à établir. Il peut être fondé sur plusieurs critères, plus ou moins dépendant les uns des autres :

- non pas tant le déficit statural qui, s'il voue ces sujets à rester des nains, avec toutes les répercussions psychologiques et sociales qu'implique cette tare, ne constitue pas un critère de gravité sur le plan vital,

- non pas tant l'atteinte squelettique, en particulier le rachitisme, généralement curable,

- que l'atteinte rénale, qui laisse toujours planer le danger d'apparition ultérieure d'une insuffisance rénale chronique. A cet égard il est logique de penser que les formes avec néphrocalcinose, plus que celles avec lithiase, sont celles qui appellent le plus de réserves en matière de pronostic lointain, comme en témoigne la présence de troubles glomérulaires dans de tels cas.

- la précocité d'apparition des troubles, peut représenter enfin un

critère de gravité, du moins lorsque - comme dans notre observation - la maladie a débuté dès les premiers mois, sinon à la naissance. Par contre lorsqu'elle a été decelée après la première année, l'âge ne paraît pas influencer sur la sévérité de l'évolution.

Ces enfants atteindront-ils l'âge adulte, et pourront-ils alors mener une vie à peu près normale? Nous pouvons répondre, sous toutes réserves par l'affirmative, en citant le malade de DENT (Obs. 13), revu à l'âge de 23 ans dans un état satisfaisant. Nous signalerons également 4 cas rapportés par LICHTWITZ concernant des adultes jeunes atteints de "diabète calcique", pour lesquels de sérieux arguments laissent penser qu'il s'agit d'Hypercalciurie Idiopathique ayant débuté dans l'enfance.

o

o o

o

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

I - LE DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic d'Hypercalciurie Idiopathique sera évoqué chez un nourrissons ou un enfant présentant :

- une hypercalciurie supérieure à 6 mg./kg./24h,
- une calcémie normale ou basse,
- un retard de croissance staturale, véritable nanisme dans la majorité des cas, simple ralentissement de la croissance dans les formes à minima,
- des troubles squelettiques faisant rarement défaut et s'extériorisant :
 - . soit par un rachitisme, tantôt en pleine évolution, tantôt à l'état de séquelles,
 - . soit par une ostéoporose radiologique diffuse.
- des signes d'atteinte rénale parmi lesquels prendront une valeur toute particulière :
 - . une polyurie pitresso-résistante, avec ou sans déficit du pouvoir de concentration du rein,
 - . une protéinurie, très évocatrice si l'étude électrophorétique en révèle le caractère tubulaire,
 - . des signes d'infection urinaire avec pyurie, souvent remplacées par une simple leucocyturie aseptique.
 - . il faut noter que si les autres fonctions glomérulaires et

tubulaires sont généralement indemnes de toute atteinte. l'apparition d'azotémie, d'un trouble de filtration et d'une acidose métabolique, manifestations toutes transitoires, peut dans certains cas compléter cette atteinte rénale.

Plus inconstamment pourront être notés :

- une néphrocalcinose, tantôt radiologiquement visible, tantôt décelée par la biopsie rénale.
- une lithiase rénale,

Beaucoup plus rarement seront observés :

- une cataracte de type tétanique,
- des signes cliniques ou électriques de tétanie.

Toutes ces manifestations, si elles s'associent aux précédentes, seront autant d'arguments qui permettront de rattacher le syndrome observé au cadre des Hypercalciuries Idiopathiques de l'enfant. Avec ROYER nous reconnaitrons qu'il s'agit là encore d'un cadre d'attente.

II - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Il reste en effet l'étape essentielle qui permettra, par élimination, d'affirmer le caractère idiopathique de l'hypercalciurie. Nous avons envisagé rapidement, en définissant la maladie, les multiples causes possibles d'hypercalciurie.

A - La plupart d'entre elles ne posent pas de problèmes de diagnostic, et seront éliminées facilement, qu'il s'agisse :

- de l'hypersensibilité à la vitamine D, ou de l'intoxication par la vitamine D : dans plusieurs observations d'Hypercalciurie Idiopathique, celle-ci a été administrée à titre thérapeutique, elle n'a jamais majoré de façon importante la calciurie,
- de la sarcoïdose,
- de la maladie de Wilson,

dont les stigmates n'ont jamais été retrouvés chez ces malades

- des affections endocriniennes telles que : hypothyroïdie, hyper-

corticisme, acromégalie, facilement éliminées par l'absence de contexte endocrinien évocateur. Le syndrome de Turner ne pourra être envisagé que dans les rares cas où l'hypercalciurie affecte des filles : évoqué dans l'une des observations (Obs. 7), il a été éliminé par l'absence d'anomalies du caryotype

- Parmi les causes rénales d'hypercalciurie :

. le syndrome de DE TONI - DEBRE - FANCONI est infirmé par l'absence de diabète phospho-gluco-aminé dans toutes les observations,

. la cystinose et l'oxalose congénitale seront écartées par l'absence d'inclusions spécifiques de ces affections, dans la moëlle osseuse,

- Les ostéolyses accrues, leucémiques ou néoplasiques enfin seront d'emblée mises hors de cause par la négativité des investigations hématologiques.

B - Deux affections par contre sont susceptibles de poser des problèmes de diagnostic assez difficiles avec l'Hypercalciurie Idiopathique :

1 - L'hyperparathyroïdie primitive, affection exceptionnelle chez l'enfant, peut se manifester par une hypercalciurie sans hypercalcémie. Chez l'adulte, les deux affections ont longtemps été confondues, et ce n'est qu'après avoir vérifié l'intégrité anatomique des parathyroïdes, qu'ALBRIGHT et HENNEMAN ont individualisé l'Hypercalciurie Idiopathique.

Chez l'enfant hypercalciurique, l'hyperparathyroïdie primitive pourra être évoquée dans les formes avec calcémie à la limite supérieure de la normale, hyperphosphaturie, hypophosphorémie, et abaissement du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates, surtout s'il existe une lithiase associée.

Un des meilleurs tests pour infirmer cette éventualité est représenté par la perfusion calcique ; dans l'hyperparathyroïdie primitive, une charge en calcium est incapable de freiner l'activité parathyroïdienne, alors que normalement ce freinage se manifeste par une baisse de la phosphaturie, une élévation de la phosphorémie et

du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates sous perfusion, ces manifestations étant réversibles après arrêt de la perfusion. De telles modifications ont été vérifiées dans les observations ou, à priori, une hypophosphorémie avec phosphaturie élevée évoquaient un hyperfonctionnement parathyroïdien. Le caractère réversible de celui-ci, démontré par l'épreuve de perfusion calcique, laisse penser qu'il s'agit d'une hyperparathyroïdie secondaire à un état de carence calcique chronique.

2 - L'acidose tubulaire chronique idiopathique, non seulement est génératrice d'hypercalciurie, mais encore peut réaliser un tableau très voisin de celui observé dans les formes les plus graves d'Hypercalciurie Idiopathique (Obs. personnelle) : un nanisme, des lésions osseuses, une polyuro-dipsie, une néphrocalcinose avec fréquemment néphrolithiase, en sont les principaux symptômes chez l'enfant.

C'est dire que cette affection doit être éliminée avec une rigueur toute particulière, devant une hypercalciurie qui ne fait pas sa preuve, même s'il n'existe pas d'emblée des stigmates biologiques évocateurs, tels qu'acidose hyperchlorémique, hypokaliémie et hypocitraturie. Le problème devient encore plus épineux lorsque, comme dans notre observation, des troubles de l'équilibre acido-basique sont mis en évidence à l'étage plasmatique.

Deux tests sont indispensables pour éliminer formellement l'acidose d'ALBRIGHT :

- une épreuve d'acidification, réalisée par une surcharge en chlorure d'ammonium pendant 5 jours, ou plus récemment par une perfusion de chlorhydrate d'arginine, qui montrera dans les cas d'Hypercalciurie Idiopathique une capacité normale du rein à excréter les ions H^+ . Nous connaissons malheureusement les difficultés d'interprétation de ces épreuves chez le nourrisson, alors que chez l'enfant elles donnent des renseignements très valables grâce au calcul des coefficients d'ELKINGTON.

- l'étude de l'influence du bicarbonate de soude sur la calciurie nous paraît le meilleur test, car le plus simple : dans l'acidose

d'ALBRIGHT, la calciurie s'abaisse nettement sous l'effet de ce traitement, alors que dans l'Hypercalciurie Idiopathique on assiste à une persistance, voire même à une majoration de l'hypercalciurie, imputable sans doute à l'excès de sodium apporté par le bicarbonate de soude.

o

o

o

o

C H A P I T R E V I

PHYSIOPATHOLOGIE ET PATHOGENIE

=====

L'abord des problèmes physiopathologiques posés par une affection aussi complexe et hétérogène que l'Hypercalciurie Idiopathique, s'avère d'une extrême difficulté. Chez l'adulte même, l'accord n'est pas fait en ce qui concerne le mécanisme causal des Hypercalciuries Idiopathiques, ou diabète calcique, affection d'une relative fréquence : alors que la plupart des auteurs (HODGKINSON et PYRAH) optent avec LICHTWITZ pour un trouble intestinal primitif (hypercalciurie entérorénale), d'autres (HARRISON - LEGRAIN - JACKSON et DANCASTER - KLOTZ) restent fidèles à la théorie initiale d'ALBRIGHT, invoquant une atteinte primitive du tubule rénal.

Il est encore moins aisé chez l'enfant, exceptionnellement atteint par une telle affection, d'établir un schéma physiopathologique univoque des manifestations observées, et l'on doit se contenter de formuler des hypothèses.

L'hypercalciurie apparaît néanmoins comme le phénomène central expliquant une partie des troubles (trouble de concentration, lithiase, néphrocalcinose, carence calcique), alors que l'interprétation d'autres manifestations telles que nanisme et protéinurie reste plus délicate.

Après un bref rappel concernant la physiologie de l'excrétion rénale du calcium nous envisagerons successivement les rapports de cette hypercalciurie : avec l'intestin, avec le calcium plasmatique,

avec le squelette, avec le rein enfin. Nous étudierons à part la physiopathologie propre du retard de croissance.

I - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE : EXCRETION RENALE DU CALCIUM

A - Elle est la conséquence d'une filtration glomérulaire, et d'une réabsorption tubulaire, à laquelle s'ajoute pour certains une sécrétion tubulaire.

1 - La filtration glomérulaire affecte uniquement le calcium ionisé et le calcium diffusible non ionisé, le calcium lié aux protéines ne franchissant pas le glomérule, lorsque celui-ci est intact. Il s'agit vraisemblablement d'un processus d'ultrafiltration, purement physique, affectant 54% du calcium plasmatique.

2 - La réabsorption tubulaire ramène près de 97% du calcium filtré dans le courant sanguin. Elle concerne préférentiellement le calcium ionisé, réabsorbé en majeure partie, alors que le calcium non ionisé lié aux acides organiques, et en particulier aux citrates, est peu ou pas réabsorbé.

Il s'agit d'un transfert actif lié à l'activité propre des cellules tubulaires, s'effectuant à la fois contre un gradient électrique et un fort gradient de concentration. Le siège de cette réabsorption se situerait au niveau du tubule distal.

L'existence d'un T_m du calcium est très controversée. COPP et Coll. affirment ainsi l'existence d'un seuil, c'est-à-dire une concentration plasmatique de calcium, voisine de la calcémie normale, au-dessus de laquelle l'excrétion calcique s'accroît rapidement de façon linéaire. Ce fait expliquerait l'élimination rapide du calcium perfusé; son abaissement pathologique par lésion des cellules tubulaires serait, pour certains auteurs, une origine possible de certaines hypercalciuries isolées.

3 - La sécrétion tubulaire de calcium, qui se situerait à la partie proximale du tubule, reste enfin très hypothétique (travaux de SAMIY par les techniques de "stop-flow").

B - Facteurs influençant l'excrétion calcique:

1 - Facteurs digestifs :

- la quantité de calcium ingérée a une action faible, mais certaine: à une forte augmentation de l'apport calcique alimentaire, correspond un accroissement modéré de la calciurie; par contre, avec un régime pauvre en calcium, la calciurie s'abaisse en moindre proportion, devenant supérieure à la quantité ingérée, lorsque celle-ci est inférieure à 5 mg./kg./24h.

- l'influence de la quantité de calcium absorbée par l'intestin est par contre déterminante : un accroissement du coefficient d'utilisation digestive entraîne une augmentation proportionnelle de la calciurie. A l'inverse des substances aptes à réduire cette absorption intestinale, telles que le phytate de soude, réduisent l'excrétion calcique.

- l'influence de l'apport en phosphore est bien connue : un excès de phosphore alimentaire abaisse la calciurie, un défaut l'augmente.

- un régime hyperprotidique majore la calciurie, un régime hypoprotidique la réduit.

- l'ingestion de substances acides l'augmente, les alcalins l'abaissent.

- un excès de magnésium peut également accroître la calciurie.

- enfin récemment, ROYER et Coll. ont mis l'accent sur l'influence de l'apport en chlorure de sodium, un régime désodé étant susceptible de réduire la calciurie. On ignore encore si l'apport en sodium majore la calciurie en accroissant l'absorption intestinale de calcium, ou si au contraire c'est la natriurèse qui agit directement sur la calciurie.

2 - Facteurs plasmatiques:

- si les variations de la calcémie globale n'influencent en rien la calciurie, lorsqu'elles ne dépassent pas un certain seuil, par contre la répartition des fractions plasmatiques du calcium intervient certainement sur l'excrétion calcique : une réduction du calcium non diffusible lié aux protides, par exemple dans les états de carence protidiques, va accroître la calciurie. De même une augmentation, si minime soit-elle, du calcium lié aux citrates, peut élever considérablement

la calciurie.

- l'acidose plasmatique, quelle que soit sa cause, entraîne une hypercalciurie. L'action de l'alcalose est plus équivoque.

- la diurèse aurait enfin une influence, la polyurie des diabètes insipides néphrogéniques pouvant s'accompagner d'une élévation modérée de la calciurie (ROYER).

3 - Facteurs hormonaux :

Au premier plan se situe la parathyroïde, glande de l'homéostasie calcique. La parathormone, par son action hypercalcémiante, à tendance indirectement à augmenter la calciurie. On conçoit alors difficilement pourquoi, après parathyroïdectomie, la calciurie s'accroît momentanément : ce fait est généralement considéré comme lié à une action directe de la parathormone, qui augmente la réabsorption tubulaire du calcium, cet effet étant masqué par l'action hypercalcémiante en cas d'hyperparathyroïdie. Pour d'autres auteurs ces deux effets antagonistes seraient imputables à deux hormones différentes : la parathormone d'une part, la calcitonine ou la thyrocalcitonine, hormone hypocalcémiante, récemment découverte par COPP, d'autre part.

Nous citerons enfin pour mémoire l'action de l'hormone thyroïdienne, et de la somathormone, qui élève la calciurie, alors que les oestrogènes et les androgènes l'abaissent, les corticoïdes ayant un effet variable.

4 - La Vitamine D est certainement susceptible d'accroître la calciurie, lorsqu'elle est administrée à fortes doses. Son mode d'action est mal connu, plusieurs mécanismes pouvant être invoqués :

- augmentation du calcium diffusible plasmatique, en particulier de la citratémie;
- action toxique sur les cellules tubulaires;
- action tubulaire directe sur les transferts du calcium, qui rend compte, de l'existence, sous traitement vitaminique D à fortes doses, d'hypercalciuries normo-calcémiques;

5 - Le rôle de l'os mérite enfin d'être signalé, bien qu'il agisse indirectement sur l'excrétion calcique, par l'intermédiaire de

la calcémie. Une ostéolyse accrue, ou un refus de calcium par l'os, tel qu'on le rencontre dans les ostéoporoses primitives ou l'hypophosphatasie sont ainsi susceptibles d'entraîner une hypercalciurie.

II - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERCALCIURIE

Si dans l'affection envisagée, l'hypercalciurie constitue le trouble objectivement décelable à l'échelon ultime du métabolisme phosphocalcique, à savoir l'excrétion rénale, on est en droit de supposer que ce trouble est le reflet d'une perturbation située en amont, dans la chaîne de ce métabolisme. Au cours de ses mouvements à travers l'organisme, le calcium traverse 4 étapes principales :

- étape digestive : c'est l'absorption intestinale du calcium,
- étape sanguine, dont le substratum biochimique est le maintien de la calcémie,
- étape squelettique, au cours de laquelle le calcium prend part à l'ossification et à la croissance osseuse,
- étape rénale, dont nous venons de rappeler le mécanisme.

C'est à ces différents niveaux que devra être recherché le trouble causal de l'Hypercalciurie Idiopathique.

A - Rapports de l'hypercalciurie avec l'intestin :

C'est tout le problème des hypercalciuries dites "entéro-rénales".

1 - Dans les Hypercalciuries Idiopathiques de l'adulte, la plupart des publications mettent l'accent sur l'existence d'une hyperabsorption intestinale du calcium très importante.

Les moyens d'étude de cette absorption intestinale sont représentés :

a) par des épreuves statiques :

- étude de la balance calcique en régime normal, par la méthode des bilans, c'est-à-dire détermination du calcium fécal, qui dans la maladie envisagée, est presque toujours très diminué, la majeure partie du calcium ingéré étant absorbé par l'intestin, si bien que la

quantité de calcium éliminé par les urines devient souvent supérieure à la quantité éliminée par l'intestin,

- explorations isotopiques avec le ^{45}Ca , qui confirment cette hyperabsorption intestinale.

b) par des épreuves dynamiques, étudiant la calciurie et la balance calcique :

- après surcharge calcique, soit par voie orale (régime hypercalcique), soit par voie parantérale (perfusion calcique). LICHTWITZ, chez ses adultes hypercalciuriques, observe dans ces conditions une majoration de la calciurie plus importante que chez les sujets normaux, mais en même temps il assiste à une réduction de l'absorption intestinale.

- après restriction calcique : le régime pauvre en calcium réduit considérablement la calciurie, sans la ramener le plus souvent à des taux physiologiques. L'absorption intestinale est également diminuée dans ce cas.

- après blocage de l'absorption intestinale du calcium, par des substances telles que le phytate de soude, le phosphate de soude ou le phosphate de cellulose, qui comme le régime pauvre en calcium, réduisent simultanément absorption intestinale et calciurie.

- l'action de la cortisone et de la vitamine D, substances agissant à tous les échelons du métabolisme calcique, est moins riche en enseignements, car d'interprétation plus délicate.

A partir de ces études LICHTWITZ et Coll. n'hésitent pas à invoquer une pathogénie intestinale du diabète calcique, qu'ils considèrent comme une entéropathie primitive, le trouble tubulaire de réabsorption du calcium n'étant que secondaire. La maladie passerait ainsi par trois phases :

- la première, latente, digestive, d'hyperabsorption du calcium, sans hypercalciurie;

- la seconde, caractérisée par l'apparition d'une insuffisance de réabsorption tubulaire du calcium, purement fonctionnelle et réversible, l'hypercalciurie ainsi provoquée disparaissant après restriction calcique;

- la troisième verrait le déficit de réabsorption devenir irréversible, imputable à une lésion organique, l'hypercalciurie persistant sous régime hypocalcique.

2 - Dans l'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant, les faits observés se présentent de façon très différente :

a) L'étude des bilans calciques, lorsqu'elle a été pratiquée nous apprend :

- que la balance calcique est dans les 2/3 des cas franchement déficitaire, voire même négative;

- que l'absorption intestinale, objectivée par le calcul du CUD, est rarement augmentée de façon considérable, ceci en dépit d'une hypercalciurie majeure.

Ces seules constatations éliminent dans la majorité des cas l'éventualité d'une entéropathie primitive.

Restent les cas où la balance calcique suffit approximativement aux besoins, grâce à une hyperabsorption de calcium plus ou moins importante (Obs. 9,13,21). Faut-il résolument séparer ces cas des premiers et les assimiler aux formes de l'adulte? Outre les arguments plaçant en faveur de l'origine tubulaire primitive de l'hypercalciurie, qui seront envisagés plus loin, un certain nombre d'objections viennent réfuter l'hypothèse d'une entéropathie primitive.

- la théorie de LICHTWITZ est déjà en elle-même critiquable, même chez l'adulte: il serait logique de penser qu'au premier stade, avant l'apparition de toute hypercalciurie, l'hyperabsorption intestinale puisse être génératrice d'hypercalcémie. Or ce fait n'est jamais observé. Il convient en effet de noter qu'un accroissement, même considérable, de la calciurie ne représente qu'une faible proportion de l'excédent calcique incorporé dans l'organisme sous l'effet d'une hyperabsorption. Si celle-ci était primitive, elle devrait aboutir à une balance calcique nettement excessive et en conséquence à une hypercalcémie, peut être modérée mais constante, qu'en aucun cas le rein à lui seul saurait compenser, en accroissant son excrétion calcique. A plus forte raison on ne devrait jamais observer d'ostéoporose, comme ceci est le

cas même dans les observations qui comportent une hyperabsorption.

De même la constatation d'une balance calcique déficitaire, voire même négative, plaide dans le même sens, contre un trouble intestinal primitif. Nous avons vu que ce déficit, s'il est parfois rencontré chez l'adulte (JESSERER - LICHTWITZ) est presque toujours présent dans les hypercalciuries de l'enfant.

b) Le principal argument contre l'hypothèse d'entéropathie primitive est, comme l'indiquent HARRISON et LEGRAIN, l'absence de réduction franche des calciuries après un régime pauvre en calcium.

Ce fait, confirmé chez l'adulte, l'est également chez l'enfant : l'effet d'un tel régime chez les enfants hypercalciuriques a été étudié par ROYER, GENTIL, A. FANCONI, BEILIN et CLAYTON, NORDIO, et DE LUCA. Dans la majorité des cas la calciurie s'abaisse de façon peu significative, ne retournant pas à des taux normaux. Seuls NORDIO et ROYER chez l'un de ses malades (Obs.7) obtiennent une normalisation de la calciurie.

Toutefois, dans tous les cas, la balance calcique devient plus déficitaire, en général négative, avec un tel régime. Ceci indique que la réduction de la calciurie ne compense pas suffisamment la réduction de l'absorption intestinale. Tous les auteurs admettent, dans ces conditions, l'indépendance relative de l'hypercalciurie vis-à-vis du transfert intestinal du calcium. Seul NORDIO reste partisan d'un trouble intestinal primitif, mais cet auteur n'a pu pratiquer de bilans calciques chez sa malade.

c) Les modifications observées avec le phytate de soude sont à peu près superposables à celles obtenues avec un régime hypocalcique, avec peut être une réduction plus franche, mais transitoire de la calciurie avec ce traitement (BEILIN).

d) Enfin les épreuves de surcharge calcique donnent chez l'enfant des résultats différents de ceux observés chez l'adulte :

- les régimes hypercalciques, mis en oeuvre par DENT et par nous-mêmes, se soldent par un léger accroissement de l'absorption intestinale, sans majoration importante de la calciurie, ce qui s'oppose aux

constatations de LICHTWITZ chez les malades atteints de diabète calcique entéro-rénal.

- L'action de la vitamine D (ROYER - GENTIL - DENT - Cas personnel) est analogue: elle améliore le bilan calcique, sans augmenter notablement la calciurie.

Ces constatations démontrent bien que l'hypercalciurie n'est pas uniquement sous la dépendance d'une absorption intestinale accrue du calcium. Quelle signification donner alors à cet accroissement, lorsqu'il existe, chez les enfants hypercalciuriques? Malgré l'absence de preuves formelles en faveur de cette hypothèse, la majorité des auteurs s'accordent à penser que l'hyperabsorption intestinale est une réaction d'adaptation à l'hypercalciurie, mise en jeu pour compenser le déficit de la balance calcique, consécutif à la fuite calcique urinaire: elle protège ainsi spontanément l'organisme contre les dangers d'une carence calcique. On peut alors s'expliquer l'hyperabsorption massive constatée chez les malades de GENTIL et de DENT, respectivement âgés de 12 ans et 18 ans (Obs. 9 et 13), au moment où ont été pratiqués les bilans: leur hypercalciurie évoluait depuis longue date, et comme le font justement remarquer GENTIL et Coll., on peut imaginer qu'un bilan initialement négatif par diabète calcique, devienne à la longue positif par augmentation de l'absorption intestinale du calcium.

De quelle façon l'action de la cellule intestinale est-elle mise en jeu? Un tel mécanisme reste mystérieux. S'agit-il d'une action hormonale: facteur d'adaptation endogène de LINDQUIST ou hormone parathyroïdienne? Le rôle de cette dernière hormone sur l'absorption intestinale est discuté, ou tout au moins modéré. Nous avons vu cependant que dans certaines observations existaient des manifestations évoquant un hyperparathyroïdisme secondaire. Elles représentent un argument en faveur d'une réaction parathyroïdienne à la carence calcique, qui expliquerait l'accroissement de l'absorption calcique digestive.

B - Rapports de l'hypercalciurie avec le calcium plasmatique:

Par définition la maladie ne comporte pas d'hypercalcémie. Toutefois on pourrait supposer qu'un trouble qualitatif dans la répar-

tition des fractions plasmatiques du calcium puisse entraîner une excrétion calcique accrue. Trois types d'anomalies peuvent être en cause :

- une hypoprotéïnémie: celle-ci n'est jamais notée dans les Hypercalciuries Idiopathiques,
- une hypercitratémie, responsable d'une augmentation du calcium diffusible non ionisé, c'est-à-dire de la fraction qui n'est pas réabsorbée par le tubule rénal,
- une augmentation du calcium ionisé, qui devrait être importante pour entraîner une hypercalciurie, puisque cette fraction est normalement réabsorbée à 97%.

Aucune de ces deux dernières anomalies n'a été constatée dans les cas où elles ont été recherchées, (ROYER - FANCONI - BEILIN - Cas personnel) et, jusqu'à plus ample information, de tels mécanismes doivent être écartés de la physiopathologie des Hypercalciuries Idiopathiques.

C - Rapports de l'hypercalciurie avec le squelette:

Nous avons vu qu'une hypercalciurie pourrait résulter soit d'une ostéolyse accrue, soit d'une ostéoporose primitive par trouble de la trame protéique pré-osseuse.

La première éventualité est facilement écartée.

La seconde pose plus de problèmes, puisque dans nombre d'hypercalciuries idiopathiques de l'enfant il existe une ostéoporose diffuse. Si celle-ci était primitive, une charge calcique devrait se solder par un refus par l'os du calcium apporté en excédent. Si au contraire l'ostéoporose est secondaire à une carence calcique, l'os devrait témoigner, en dépit de l'hypercalciurie, une avidité augmentée ou tout au moins normale à l'égard du calcium.

Le meilleur test pour trancher entre ces deux possibilités est l'étude du coefficient de fixation calcique (pourcentage de calcium non uriné), sous épreuve de perfusion calcique.

Chez des enfants normaux, le pourcentage de calcium non uriné se situe, pour ROYER, entre :

- 68 et 83% (moyenne = 74%) pour une perfusion de 1000mg/m²/12h.
- 39 et 85% (moyenne = 60%) pour une perfusion de 150mg/m²/ 3h.

De telles épreuves ont été pratiquées par ROYER, GENTIL, NORDIO, DE LUCA et nous-mêmes (voir tableau N° IV). Les résultats sont tous normaux ce qui est un bon argument pour dire que l'ostéoporose, lorsqu'elle existe, n'est pas à l'origine de l'hypercalciurie, mais bien secondaire à un état de carence calcique.

Plus délicate s'avère l'interprétation du rachitisme fréquemment observé dans les cas d'Hypercalciurie Idiopathique. On conçoit évidemment que chez un nourrisson, qui a des besoins particulièrement importants en vitamine D, la carence calcique associée s'exprime plus volontiers par un rachitisme que par une simple ostéoporose. Il est d'ailleurs intéressant de noter que chez notre malade le rachitisme a réagi de façon plus durable à une calcithérapie prolongée qu'à des doses plus ou moins espacées de vitamine D. Une telle constatation, quoique d'interprétation délicate, mérite néanmoins d'être enregistrée.

On s'explique moins que dans certains cas le rachitisme ait tendance à se prolonger ou à apparaître après l'âge de 2 ans. DENT après avoir éliminé un déficit en vitamine D ou un syndrome de malabsorption, admet qu'il s'agit d'un rachitisme ou plus précisément d'une ostéodystrophie d'origine tubulaire rénale: la présence d'un léger diabète phosphaté chez ces malades ainsi que chez celui de GENTIL, porteur d'un rachitisme évolutif à l'âge de 4 ans, plaident en faveur de cette hypothèse.

D - Rapports de l'hypercalciurie avec le rein :

C'est finalement au niveau du rein que la majorité des auteurs situent la lésion primitive des Hypercalciuries Idiopathiques de l'enfant.

Il est aisé d'écarter d'emblée :

- une lésion glomérulaire primitive, qui tend au contraire à créer une hypocalciurie,
- une tubulopathie globale, non spécifique, puisqu'il n'existe ni diabète phospho-gluco-aminé, ni acidose hyperchlorémique, ni syndrome

de perte de sel.

Toutefois quelques arguments plaident en faveur de l'origine tubulaire de l'hypercalciurie:

1 - La protéinurie, inconstamment mais fréquemment rencontrée dans les observations, présente un caractère tubulaire, bien individualisé par l'électrophorèse sur gel d'amidon.

2 - L'existence d'un trouble de concentration est un argument moins convaincant. Il est en effet probable que ce trouble est purement fonctionnel, secondaire à l'hypercalciurie. Cette dernière hypothèse est appuyée par un certain nombre de constatations:

a) Expérimentalement un tel trouble a pu être créé chez le rat, par un régime très riche en calcium et vitamine D, chez le chien, par des injections d'extrait parathyroïdien.

b) cliniquement l'existence d'un trouble de concentration dans les hypercalcémies de toutes causes est connue depuis longtemps. GILL et BARTTER ont démontré son existence chez des adultes hypercalciuriques normo-calcémiques: l'hypercalciurie abaisse le taux de réabsorption tubulaire de l'eau; ce trouble disparaît lorsque elle est réduite par un régime pauvre en calcium. Un tel phénomène, en faveur du caractère purement fonctionnel du trouble, est observé par ROYER et NORDIO, chez l'enfant atteint d'Hypercalciurie Idiopathique: après normalisation de la calciurie, ils assistent à une réduction de la polyurie et à une remontée à la normale de la densité urinaire maxima.

Toutefois cette normalisation n'est pas constamment obtenue: chez un malade de ROYER (Obs. 20), et chez ceux de FANCONI, la densité urinaire maxima reste basse, en dépit d'une calciurie normalisée par divers traitements. On peut supposer que le trouble, réversible dans un premier temps, devient à la longue définitif, sans doute par lésion organique de la cellule tubulaire.

On reste finalement surpris que ce déficit de concentration, presque constant chez l'enfant, soit exceptionnellement observé chez les hypercalciuriques adultes. Ce fait nous empêche d'affirmer définitivement la nature fonctionnelle du trouble. Il reste possible qu'il entre dans le cadre des manifestations tubulaires secondaires à la

néphrite interstitielle fréquemment observée chez les enfants atteints d'Hypercalciurie Idiopathique.

3 - La lithiase, la néphrocalcinose, la néphrite interstitielle, de même que le trouble de concentration, sont généralement considérées comme des manifestations secondaires/

a) les problèmes posés par les rapports entre hypercalciurie et lithiase ont fait l'objet de nombreuses publications en pathologie adulte. En raison de la relative rareté des calculs rénaux chez l'enfant hypercalciurique, nous ne développerons pas ici cette discussion.

Rappelons seulement que, si les hypercalciuriques fabriquent plus facilement des calculs que les sujets normaux, l'hypercalciurie ne paraît pas seule en cause dans la génèse de la lithiase calcique et le rôle de l'infection urinaire n'est certainement pas à négliger.

b) la néphrocalcinose pose des problèmes un peu analogues. Sa fréquente association à la lithiase laisse penser qu'elle est sous la dépendance des mêmes mécanismes, surtout lorsqu'elle prédomine dans la région papillaire.

L'existence d'une néphrocalcinose diffuse, à la fois corticale et médullaire, est d'interprétation plus délicate. Là encore il a été démontré (ANDERSEN, HODGKINSON et PYRAH) que l'hypercalciurie n'est pas seule en cause. Certains ont évoqué le rôle d'une pyélonéphrite chronique à l'origine des calcifications du parenchyme rénal.

Des études histologiques ont mis l'accent sur le rôle des vitrées péritubulaires, dont la lésion paraît à l'origine des dépôts calcaires. On connaît la fréquence des néphrocalcinoses dans d'autres tubulopathies, telles que l'acidose tubulaire chronique idiopathique, le rein éponge, l'oxalose congénitale. On peut alors supposer que cette néphrocalcinose est sous la dépendance d'une lésion tubulaire, qui peut être aussi bien la cause que la conséquence de l'hypercalciurie.

En présence d'une néphrocalcinose aussi précoce et importante que celle observée chez notre malade, nous sommes en droit de nous interroger sur la nature du trouble primitif: la néphrocalcinose peut en effet, tout autant que l'hypercalciurie, constituer la lésion première, reflétant une affection tubulaire complexe dont nous ignorons

encore le substratum anatomopathologique.

c) Les lésions de néphrite interstitielle, observées après biopsie rénale dans les cas de ROYER, GENTIL et FANCONI, suspectées dans d'autres cas en présence de poussées d'infection urinaire, n'ont pas en effet de spécificité; elles ne peuvent à plus forte raison expliquer la symptomatologie des Hypercalciuries Idiopathiques. ALBRIGHT et Coll ont évoqué le rôle d'une pyélonéphrite chronique à staphylocoque blanc dans la genèse des Hypercalciuries Idiopathiques de l'adulte, mais ils ont par la suite rejeté cette éventualité.

Il est généralement admis actuellement que les lésions de néphrite interstitielle d'une part, les poussées d'infection urinaire d'autre part, sont des manifestations secondaires, facilement expliquables lorsqu'il existe une lithiase ou une néphrocalcinose.

4 - Des constatations d'ordre thérapeutique plaident également en faveur de l'origine tubulaire de l'hypercalciurie.

a) l'effet des diurétiques thiazidiques: cette action, démontrée en clinique par LAMBERG et par LICHTWITZ chez des hypercalciuriques adultes, est indéniable dans la plupart des observations d'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant. Administrées à des doses suffisantes, ces substances abaissent nettement la calciurie, sans toujours la normaliser il est vrai, et avec une action parfois transitoire.

Le mode d'action des diurétiques thiazidiques sur l'excrétion calcique est discutée. Il est bien démontré que dans un premier temps ils augmentent la calciurie d'une façon parallèle à la diurèse sodée, puis dans un second temps la calciurie est réduite de façon prolongée. Deux types de mécanismes peuvent expliquer cette action hypocalciuriente :

- effet tubulaire primitif sur la réabsorption distale du calcium;
- mise en jeu de mécanismes correcteurs rénaux ou extra-rénaux. Des études expérimentales chez le chien, par la méthode du "stop-flow" (CIER et FREDERICH) plaident en faveur de cette hypothèse: l'hypocalciurie des sulfamides diurétiques serait un phénomène secondaire; LAMBERG pense qu'il serait lié à une sécrétion d'aldostérone, en

relation avec la déplétion sodée initiale. En faveur de cette théorie plaide une deuxième constatation d'ordre thérapeutique:

b) L'action du régime désodé sur la calciurie: cette action a été démontrée par ROYER chez trois de ses jeunes hypercalciuriques (Obs. 5, 20, 21). Sous l'effet d'un régime très pauvre en Cl Na (inférieur à 10meq./24h.), la calciurie redevient normale ou presque normale. Des constatations analogues ont été faites par GENTIL chez ses deux malades, et par nous-mêmes (cf. Figure N° 5).

ROYER insiste sur le fait que la réduction isolée de l'apport en sodium a un effet plus net que la réduction de l'apport en chlore. On peut alors se demander si le régime sans sel n'agit pas par le même mécanisme que les diurétiques thiazidiques, c'est-à-dire par l'intermédiaire d'une déplétion sodée qui susciterait l'intervention de systèmes correcteurs tels que l'aldostérone. Il s'agit là d'une hypothèse. D'autres auteurs, comme KLEEMAN, pensent au contraire que l'apport de chlorure de sodium agit directement sur l'absorption intestinale du calcium.

L'étude des bilans pratiqués chez notre malade (cf. Figure N° 6), montrant un net accroissement de l'absorption intestinale du calcium, sous l'effet d'un apport croissant de Cl Na, tend à étayer cette hypothèse. Les résultats obtenus par ROYER chez deux de ses malades sont par contre contradictoires: en effet le régime pauvre en sel augmente dans un cas et diminue dans l'autre l'absorption digestive du calcium.

La difficulté des techniques d'étude des phénomènes d'absorption intestinale d'une part, d'excrétion rénale de calcium d'autre part, nous empêche de porter des conclusions définitives, quant aux rapports entre calcium et sodium, chez les malades atteints d'Hypercalciurie Idiopathique. Il reste bien probable, en fin de compte, que cette affection entre dans le cadre d'une tubulopathie complexe, affectant électivement l'excrétion calcique, vraisemblablement par défaut de réabsorption, ou peut être par excès de sécrétion tubulaire du calcium. L'état actuel de nos connaissances ne nous permet pas de faire la part respective de ces deux mécanismes dans la pathogénie de la maladie.

III - PHYSIOPATHOLOGIE DU RETARD DE CROISSANCE

La quasi-constance d'un retard statural important dans les Hypercalciuries Idiopathiques de l'enfant nous paraît mériter une analyse spéciale. Chez l'adulte hypercalciurique, le nanisme est exceptionnellement observé. Nous allons tenter d'expliquer ce fait en étudiant les causes possibles de ce retard de croissance.

A - Le rôle de la carence calcique est certain :

- expérimentalement il a été démontré que des animaux carencés en calcium présentent un ralentissement de la croissance.

- cliniquement d'autres affections, comportant une carence calcique, telles que l'acidose tubulaire chronique ou l'insuffisance rénale chronique, s'accompagnent de nanisme.

- Dans les Hypercalciuries Idiopathiques, le rapport entre la carence calcique et le retard statural apparaît nettement. Chez l'adulte qui, en compensant la fuite calcique urinaire par une hyperabsorption intestinale, est en général indemne de carence calcique, comme le prouve la rareté de l'ostéoporose, la taille est normale. Chez l'enfant au contraire, le nanisme va de pair avec une balance calcique déficitaire et une décalcification du squelette. De plus il est démontré dans plusieurs observations (ROYER - GENTIL - DENT - Obs. personnelle) que le traitement vitaminique D, en corrigeant partiellement cette carence, améliore la croissance.

B - Le rôle de l'atteinte rénale est évidemment à discuter devant un retard de croissance: la fréquence des nanismes dits "rénaux" est bien connue.

- 1 - L'atteinte glomérulaire n'est certainement pas en cause, nous avons vu qu'elle fait défaut dans la majorité des cas.

- 2 - Le trouble de concentration par contre a peut être son rôle à jouer. L'action d'un tel trouble sur la croissance est bien démontrée dans les diabètes insipides néphrogéniques. L'absence d'une telle manifestation dans les hypercalciuries de l'adulte peut, tout autant que l'absence de carence calcique, justifier l'inexistence du nanisme.

Chez notre malade nous avons assisté à une certaine reprise de la croissance lorsque nous avons compensé la polyurie par un apport liquidien suffisant. Toutefois il n'existe pas de parallélisme net chez les autres malades, entre l'importance du nanisme et l'intensité du trouble de concentration. A titre d'exemple, nous noterons que les malades de DURAND (Obs. 3) et de DENT (Obs. 13) présentent un nanisme très net malgré l'absence de polyurie et de déficit de concentration.

C - Reste l'éventualité d'un nanisme "primordial" associé et non consécutif aux autres manifestations.

Il pourrait s'agir d'un phénomène génotypique, suspecté devant l'existence fréquente de malformations externes chez ces malades. Toutefois il n'est jamais noté de retard statural chez les ascendants ou collatéraux de ces enfants, qui sont indemnes d'hypercalciurie.

Le rôle d'une insuffisance de sécrétion ou d'action de la somathormone paraît devoir être également écarté, car, comme le souligne ROYER, les nanismes d'origine hypophysaire ont toujours une calciurie basse.

Nous pouvons conclure cette discussion en affirmant que le retard de croissance, tout comme les altérations squelettiques, est bien sous la dépendance de l'hypercalciurie, plus probablement par l'intermédiaire de la carence calcique que sous l'effet du trouble de concentration, celui-ci intervenant sans doute comme facteur majorateur du nanisme.

o

o o

o

C H A P I T R E VII

TRAITEMENT

Nous serons brefs sur ce chapitre :

- l'action propre des principales thérapeutiques, mises en oeuvre dans les Hypercalciuries Idiopathiques de l'enfant, a été analysée dans les pages qui précèdent.

- Il apparait malheureusement que, parmi les nombreuses mesures thérapeutiques ou diététiques, proposées pour lutter contre cette affection, aucune ne s'est avérée apte à réduire l'hypercalciurie de façon définitive ou même prolongée.

- Enfin l'hétérogénéité des troubles a imposé aux auteurs des attitudes très diverses, si bien qu'il n'est pas question d'établir un schéma thérapeutique unique, pour cette affection.

I - LES TRAITEMENTS A VISEE ETIOLOGIQUE

Nous pouvons les classer en deux catégories :

A - Les méthodes de blocage de l'absorption intestinale du calcium

Elles comportent essentiellement :

- le régime pauvre en calcium;
- le phytate de sodium qui précipite les sels calciques dans l'intestin, empêchant ainsi leur absorption;
- les substances à base de phosphore (phosphate de sodium ou de cellulose) qui freineraient l'activité parathyroïdienne et par là

l'absorption calcique (DENT - BEILIN).

Justifiées dans les hypercalciuries entérorénales de l'adulte ces thérapeutiques nous paraissent peu logiques chez l'enfant, même si elles sont aptes à réduire la calciurie, car elles aggravent l'état de carence calcique que présentent tous ces malades. On conçoit aisément quelles conséquences facheuses sur la croissance et le squelette risquent d'induire de telles méthodes.

BEILIN seul a utilisé de façon prolongée, chez son malade, le phytate de sodium, à la dose de 1,8 à 9 grs./jour. La calciurie fut ainsi ramenée à des valeurs normales, alors que paradoxalement la balance calcique restait positive, sans ralentissement net de la croissance. Malheureusement, après plusieurs mois de traitement, la calciurie remontait, en dépit de doses croissantes de phytate, cette substance paraissant être devenue inefficace à la longue.

- l'action de la cortisone enfin est ambiguë. Théoriquement elle réduit l'absorption intestinale, tout en accroissant l'excrétion calcique. Cependant, chez deux malades de ROYER, un traitement de courte durée a réduit momentanément la calciurie.

B - Les méthodes de blocage de l'hypercalciurie au niveau du rein.

Plus intéressantes, elles comportent :

1 - L'administration des sulfamides diurétiques: les drogues utilisées sont nombreuses:

- chlorothiazide (DIURILIX) : 30 mg./Kg./24h. (NORDIO)
- hydrochlorothiazide (ESIDREX) : 5 mg./kg./24h. (ROYER - GENTIL
ou : 50 mg./m2./24h. (FANCONI - DE LUCA)
- hydrofluméthiazide (LEODRINE) : 25 mg. à 50mg./24h. (GENTIL - Obs.
personnelle)
- HYGROTON : 100 mg./m2./24h. tous les 3 jours (A. FANCONI)

Si toutes ces substances s'évèrent aptes à réduire la calciurie, elles ne sont pas sans inconvénient :

- elles sont fréquemment mal tolérées, entraînant troubles digestifs et perturbations métaboliques consécutives à une déplétion saline excessive. Ceci oblige à les utiliser à des doses faibles, ce qui

réduit d'autant plus leur chance d'efficacité. Elles ont toutefois pu être administrées de façon prolongée chez certains malades, avec une bonne tolérance clinique (Obs. 5, 8, 9).

- l'action hypocalciuriente, nette au début du traitement, s'avère transitoire lorsqu'il est prolongé. Ce fait a été remarqué par ROYER et par GENTIL.

- enfin l'incidence de ces traitements sur la croissance a toujours été nulle.

2 - Le régime pauvre en chlorure de sodium est certainement un appoint intéressant dans le traitement des Hypercalciuries Idiopathiques. Sa nette action hypocalciuriente a été vérifiée par ROYER, GENTIL et par nous-mêmes. Toutefois on ne dispose pas d'assez de recul pour juger si cette efficacité est durable.

Des réserves doivent être faites quant à la bonne tolérance d'un tel régime: chez notre malade, il n'a nullement amélioré la croissance staturale, entraînant même une anorexie tenace avec stagnation pondérale, qui nous ont contraint à suspendre ce régime.

II - LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES.

Malgré leur caractère palliatif, ils ,e doivent pas être négligés, car ils permettront de limiter les dégâts occasionnés par la carence calcique, par le trouble de concentration et par l'hypercalciurie elle-même.

A - Le traitement de la carence calcique : il est d'un maniement délicat, car non dépourvu de risques :

- il comporte avant tout la vitamine D: son utilisation est justifiée dans tous les cas où existe un rachitisme, surtout s'il s'y associe, comme dans notre observation, une hypocalcémie. Cette vitaminothérapie, améliorant le bilan calcique, sans majorer considérablement la calciurie, est en général efficace, mais des doses élevées sont parfois nécessaires (Obs. 8 - Obs. personnelle) pour réparer ces troubles.

L'effet de la vitamine D sur la croissance n'est pas négligeable, il a été observé dans plusieurs observations.

Toutefois cette thérapeutique nous paraît devoir être utilisée avec prudence, seulement en cas de nécessité, en raison du risque de néphrocalcinose, toujours menaçant chez les enfants hypercalciuriques.

- la calcithérapie par voie orale, peut être également bénéfique à titre de complément de la vitamine D, dans les cas où la carence calcique est particulièrement intense. Comme la vitamine D, elle devra être utilisée avec prudence et ne devra pas être poursuivie pendant trop longtemps

B - Le traitement du trouble de concentration est certainement d'une extrême importance et doit être pratiqué de façon systématique lorsqu'existe une polyurie. Il consiste en un apport hydrique supplémentaire quotidien, adapté à l'intensité de cette polyurie. Les rations liquidiennes administrées devront tenir compte de la grande variabilité des besoins en fonction de la température corporelle, de l'effort musculaire, et des modifications saisonnières de la température ambiante. Toute stagnation pondérale prolongée, tout état fébrile ne faisant pas sa preuve, devront faire suspecter, chez ces enfants hypercalciuriques, une hydratation insuffisante, et amèneront à augmenter l'apport hydrique en conséquence.

En outre une dilution convenable des urines par des boissons abondantes, véritable "cure de diurèse", réduit dans une certaine mesure la concentration urinaire du calcium, limitant ainsi le risque de précipitation calcique au niveau du parenchyme rénal ou des voies excrétrices.

C - Les traitements désinfectants urinaires chimiothérapiques, sulfamidés ou antibiotiques, sont enfin indiqués en cas de poussées d'infection urinaire, mais ce type de traitement ne devra en aucun cas prétendre à une action étiologique sur l'affection.

o

o o

o

C H A P I T R E VIII

PLACE NOSOLOGIQUE DE L'HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

L'étude physiopathologique de notre observation et des 22 observations de la littérature nous a amené à avancer l'hypothèse que l'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant était une maladie autonome du tubule rénal: si la lésion tubulaire primitive n'est pas connue, il est admis que le trouble essentiel consiste en un défaut isolé de réabsorption tubulaire du calcium. Or nous avons vu que, dans le diabète calcique de l'adulte, certains auteurs considèrent ce trouble tubulaire comme initialement fonctionnel, la lésion primitive siégeant au niveau de la cellule intestinale et se traduisant par une hyperabsorption du calcium. Quelques cas d'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant comportent également un accroissement important de l'absorption calcique digestive: nous avons discuté la signification de ce trouble.

Quelle est dès lors la place nosologique des Hypercalciuries Idiopathiques de l'enfant dans le cadre plus large des hypercalciuries essentielles? Deux principales questions peuvent ainsi être posées :

- l'hypercalciurie idiopathique de l'enfant et le diabète calcique de l'adulte sont-elles deux affections différentes, ou au contraire deux formes de la même maladie?

. - les cas d'Hypercalciurie Idiopathiques observés chez l'enfant appartiennent-ils au même cadre nosologique, ou à des entités morbides distinctes?

Sans prétendre répondre de façon définitive à ces questions,

nous allons brièvement résumer notre opinion sur ces deux problèmes.

I - HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT ET DIABETE CALCIQUE DE L'ADULTE.

A - Des arguments importants laissent penser qu'il s'agit de deux affections différentes :

1 - Arguments cliniques et biologiques: chez l'adulte, le diabète calcique apparaît dans la majorité des cas dénué de toute symptomatologie clinique, autre que les manifestations secondaires à la lithiase rénale. En particulier la polyurie et le trouble de concentration, les stigmates de carence calcique (ostéoporose, hypocalcémie), la protéinurie tubulaire, le retard de croissance surtout, font presque toujours défaut.

2 - Arguments physiopathologiques: alors que de façon générale l'hypercalciurie de l'enfant s'accompagne d'une balance calcique déficitaire, l'adulte, en compensant son diabète calcique par une hyperabsorption intestinale, maintient l'équilibre de sa balance calcique.

3 - Arguments étiologiques, peut être les plus convaincants :

- le diabète calcique est une affection de l'adulte mûr: exceptionnellement observé avant 30 ans, il débute en moyenne - d'après la statistique de LICHTWITZ - autour de 40 ans.

- nous avons vu par contre que l'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant présentait un caractère de précocité certain, les manifestations débutant fréquemment dès la première enfance, voire même à la naissance.

- en outre la maladie revêt incontestablement, dans plusieurs cas, un caractère familial, ce fait étant particulièrement net dans les observations de DE LUCA qui concernent 4 garçons de la même fratrie.

- enfin il est fréquent chez l'enfant de rencontrer des malformations externes et un certain retard psycho-moteur.

Tous ces arguments plaident en faveur du caractère congénital, peut-être génétique, de l'Hypercalciurie Idiopathique Infan-

tile, alors que le diabète calcique de l'adulte présente les caractères d'une maladie acquise.

B - Des réserves doivent cependant être faites, avant d'établir définitivement une différenciation entre deux affections, l'une atteignant l'enfant, l'autre l'adulte.

Certaines formes de l'adulte présentent en effet des caractères qui les rapprochent de l'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant :

- dans quelques cas de l'adulte, l'hypercalciurie s'accompagne de manifestations évoquant un état de carence calcique latent : si l'hypocalcémie n'est jamais retrouvée, KLOTZ insiste par contre sur l'existence possible chez certains malades d'une ostéomalacie, de tétanie normo-calcique et surtout d'une cataracte de type endocrinien. Notre observation apporte de son côté la preuve que cette dernière manifestation peut se rencontrer dans la forme de l'enfant.

- LICHTWITZ lui-même rapporte le cas d'une hypercalciurique de 34 ans, "de petite taille, gibbeuse, présentant de nombreux stigmates de rachitisme". Il pense que dans ce cas le début de la maladie remonte à l'enfance.

- le même auteur signale également l'existence, exceptionnelle. à vrai dire, d'Hypercalciuries Idiopathiques familiales chez l'adulte.

- de leur côté, les formes de l'enfant peuvent s'inclure dans un contexte familial d'hypercalciurie, celle-ci pouvant affecter, comme dans l'observation de BEILIN, des membres adultes de la famille.

- enfin nous avons noté plus haut, en citant l'exemple d'un malade de DENT, que les enfants atteints d'Hypercalciurie Idiopathique peuvent parvenir à l'âge adulte.

D'après ces constatations nous formulerons finalement la conception nosologique suivante : il existe bien deux affections distinctes :

- la première, fréquente, peut être dénommée "diabète calcique de l'adulte". Il s'agit d'une affection acquise, débutant après l'âge de 30 ans associant constamment à l'hypercalciurie une hyperabsorption intestinale du calcium;

- la seconde, beaucoup plus rare, constitue le cadre des Hypercal-

ciuries Idiopathiques de l'enfant. Son début clinique parfois tardif et son évolution souvent prolongée rend compte de certains cas diagnostiqués chez des adultes jeunes.

II - LE CADRE DES HYPERCALCIURIES IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT

Il est et demeure un cadre d'attente, comme l'affirmait ROYER en 1962. Nous restons en effet frappés par le peu d'homogénéité des observations publiées, ce qui peut tenir à la difficulté des explorations dans cette affection. Plusieurs formes peuvent être individualisées :

1 - A côté de la forme classique décrite par ROYER, à début en général précoce, normo-calcique, qui associe retard de croissance, polyurie, et protéinurie tubulaire, ostéoporose et inconstamment rachitisme vitamino-sensible,

2 - Des formes du petit nourrisson, particulièrement graves. Notre observation en est le meilleur exemple; l'hypercalciurie s'y insère dans une symptomatologie particulièrement riche: des manifestations telles que néphrocalcinose, trouble de concentration, et syndrome de carence calcique prennent une importance telle, à la fois par leur précocité et par leur retentissement clinique, que l'on hésite à affirmer qu'elles ne sont que les conséquences de cette seule hypercalciurie.

3 - Des formes à début plus tardif, généralement lithiasiques, associent à l'hypercalciurie une symptomatologie assez pauvre avec en particulier un retard de croissance absent et minime. Elles ne comportent qu'un petit nombre d'observations (Obs. 1 de ZETTERSTROM - Obs. 11 de A. FANCONI - Obs. 22 de G. FANCONI). L'observation de ROSENKRANZ, bien qu'elle concerne un nourrisson de 10 mois lithiasique, peut être rattachée à cette forme, dans la mesure où elle ne comporte ni retard statural, ni polyurie.

Faut-il résolument rapprocher ces observations des formes de l'adulte? Nous ne disposons pas d'arguments physiopathologiques pour répondre à cette question, l'étude des bilans n'ayant pas été pratiqués dans ces 4 derniers cas.

De toute façon le critère d'hyperabsorption intestinale ne nous paraît pas utilisable pour démembrer le cadre de l'Hypercalciurie Idiopathique, puisqu'un tel excès d'absorption du calcium est noté dans plusieurs observations se rattachant à la forme classique, ci-dessus décrite.

La difficulté soulevée par la séparation de ces différentes formes nous amène finalement à nous demander si elles n'appartiennent pas toutes à une même affection dont la traduction clinique et biologique varie en fonction :

- du degré de la lésion tubulaire rénale,
- des capacités individuelles de l'organisme - en particulier intestinales et rénales - à s'adapter aux dégâts causés par l'hypercalciurie.

o

o o

o

C O N C L U S I O N S

I - A propos d'une nouvelle observation d'Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant, sont passés en revue les cas analogues publiés dans la littérature, au nombre de 22 actuellement.

Notre propre observation s'individualise par la présence, en association avec l'hypercalciurie et le retard statural, d'un rachitisme hypocalcémique, d'une néphrocalcinose et d'une cataracte tétanique.

II - Cette affection est caractérisée par une hypercalciurie sans hypercalcémie et sans cause apparente. La précocité des troubles et l'existence de formes familiales, laissent supposer la nature congénitale de la maladie.

III - La symptomatologie clinique est dominée par le retard de croissance staturale et les signes d'atteinte rénale (polyurie, infection urinaire, hématuries). Un rachitisme ou une ostéoporose sont fréquemment associés. La cataracte et les signes de tétanie restent exceptionnels.

IV - Le tableau biologique associe :

- une hypercalciurie, dont le taux moyen excède généralement 6mg./kg./24h. malgré d'importantes variations;

- des troubles du métabolisme phosphocalcique; la calcémie est normale ou basse, la phosphorémie est fréquemment abaissée, la phosphaturie est normale ou légèrement augmentée. La méthode des bilans révèle une balance calcique en général déficitaire et un coefficient d'utilisation digestive du calcium plus souvent normal qu'augmenté.

- les signes d'atteinte rénale sont dominés par un déficit du pouvoir

de concentration urinaire et une protéinurie tubulaire. La fonction glomérulaire est rarement atteinte. Il n'existe jamais d'acidose hyperchlorémique.

Par contre une néphrocalcinose et des calculs rénaux complètent assez fréquemment le tableau.

5 - L'évolution est dominée par la persistance de l'hypercalciurie et du nanisme. Le pronostic dépend essentiellement du degré de l'atteinte rénale.

VI - Le diagnostic de l'affection est avant tout un diagnostic différentiel avec des affections telles que l'acidose tubulaire chronique idiopathique et l'hyperparathyroïdie primaire.

VII - La pathogénie reste discutée: l'anomalie initiale résiderait dans un défaut de réabsorption tubulaire du calcium, plutôt que dans un excès d'absorption calcique intestinale. Le retard de croissance apparaît essentiellement consécutif à la carence calcique, elle-même secondaire à l'hypercalciurie.

VIII - Les thérapeutiques à visée étiologique restent à l'étude: on préférera aux diurétiques thiazidiques le régime pauvre en chlorure de sodium. Le traitement symptomatique peut comporter une prudente thérapeutique vitamino-calcique, en cas de carence, des désinfectants urinaires et surtout une ration hydrique supplémentaire pour compenser la polyurie.

IX - Le cadre des Hypercalciuries Idiopathiques de l'enfant reste un cadre d'attente assez hétérogène, qui néanmoins s'individualise bien du diabète calcique de l'adulte.

Le Président de Thèse :
Professeur M. JEUNE

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 6 Juin 1966

Vu, le Doyen :
J.F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université:
P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

- ALAGILLE D. et GENTIL C. - L'hypercalciurie idiopathique de l'enfant. "Rein et foie" Symp. int. sur la lithiase calcique, Vittel, 1962, tome IV, II, 125.
- ALBRIGHT F., REIFENSTEIN G. - The parathyroid glands and metabolic bone disease. Selected studies, 1 vol. (Williams and Wilkins, Baltimore, 1948).
- ALBRIGHT F., HENNEMAN P., BENEDICT P.A. et FORBES A.P. - Idiopathic hypercalciuria : J.clin. Endocrinol., 1953, 13, 860.
- ALBRIGHT F., HENNEMAN P. et FORBES A.P. - Idiopathic hypercalciuria (A preliminary report) (Proc. Roy. Soc. Med., 1953, 46, 1077).
- AUBERT J.P. et MILHAUD G. - Méthode de mesure des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme. Biochimica Biophysica Acta, 1960, 39, 122.
- ANDERSON C.K., HODGKINSON A. et PYRAH L.N. - Renal calcification, calculus formation, and the urinary excretion of calcium. Lancet, 1961, 2, 454.
- AXELROD D.R. - Sodium chloride. Induced calciuria in hyperparathyroidism. J. Clin. Endocr. Métab., 1966, 26, 206.
- BEILIN L.J. et CLAYTON B.E. - Idiopathic hypercalciuria in a child. Arch. Dis. Childh., 1964, 39, 409.
- BOYCE W.H., GARVEY F.E. et GOVEN C.E. - Abnormalities of calcium metabolism in patients with idiopathic urinary calculi (J.A.M.A., 1958, 166, 1577).
- BOYCE W.H. et KING J.S. - Effects of high calcium intakes on urine in human beings. Fed. Proc., 1959, 18, 1.102.
- BUTLER E.A. et FLYNN F.V. - The proteinuria of renal tubular disorders. Lancet, 1958, 2, 978.
- CANET L. - Une acquisition physiologique récente : la calcitonine. Gaz. Med. Franco, 1965, 3, 1117.
- CHAPTAL J., JEAN R., GUILLAUMONT R., et MOREL G. - Etudes des variations nyctémérales dans le sang et les urines de quelques constantes biologiques, notamment du phosphore et du calcium. Enregistrement "invivo" et en continu pendant vingt-quatre heures de la concentration urinaire du phosphore. Résultats chez un sujet normal et chez un enfant hypoparathyroïdien traité par AT 10 et vitamine D. - Sem. Hop. Paris, 1962, 38, 406.

.../...

- CIER J.F. et FREDERICH A. - Etude par la méthode du "stop-flow du transit tubulaire du calcium chez le chien sous l'influence de diurétiques sulfamidés. - Comptes rendus des séances de la Société de Biologie 1965, T. 159, 8-9, 1696.
- COPP D.H., CHENEY B.A. - Calcitonin a hormone from the parathyroid which lowers the calcium level of the blood - Nature (Lond.), 1962, 193, 381.
- COPP D.H. et Mc INTOSH H.W. - Excretion of calcium by the kidney. "Rein et foie" Symp. int. sur la lithiase calcique, Vittel, 1962, tome IV, I, 11.
- COPP D.H., Mc PHERSON G.D., Mc INTOSH H.W. - Renal excretion of calcium in man : estimation of T m Ca - Metabolism, 1960, 9, 680.
- COTTET J. et VITTU Ch. - Les lithiases urinaires avec hypercalciurie idiopathique (J. urol., Paris, 1954, 60, 279).
- COTTET J. - Valeur séméiologique des hypercalciuries. Ent. Bichat, 1 vol. 287 (Expansion Scientifique Française édit. Paris 1958).
- COTTET J., VITTU Ch. et LEDER MANN S. - Calcium fécal et urinaire dans les lithiases urinaires calciques - J. urol. Paris 1959, 65, 270.
- COTTET J., VITTU Ch. et CANARELLI J. - Hypercalciurie idiopathique - Pathol. Biol., 1962, 10, 1003.
- COTTET J., VITTU Ch. et CANARELLI G. - Calciuries et lithiases urinaires "Rein et foie" - Symp. int. sur la lithiase calcique, Vittel, 1962, tome IV, II, 29.
- COTTET J. - Phytate de sodium, chlorothiazide et calciurie. Thérapie, 1966, XXI, 147.
- CUISINIER-GLEIZES P., MATHIEU H. et ROYER P. - Physiologie de l'excrétion rénale du calcium. Path. et Biol., 1963, 11, 222.
- DE LUCA R. et GUZZETTA R. - L'ipercalciuria idiopatica infantile - osservazione in quattro fratelli. La Pediatria 1965, 734, 613.
- DENT C.E. et FRIEDMAN - Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage. Arch. Dis. Childh. 1964, 39, 240.
- DENT C.E. et WATSON - Metabolic studies in a patient with idiopathic hypercalciuria. Brit. Med. Journal, 1965, 54-59, 449.
- DESSIMOND J.L. - Effet hypocalciurique des diurétiques sulfamidés. Thèse de Lyon, 1963.
- DURAND P. - (in DE TONI, I Nanismi renali, Florence, 1959, Tip. Mattioli p. 139.).

.../...

- ELKINTON J.R., HUTH E.J., WEBSTER G.D. et McCANCE R.A. - The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis. I. Quantitative assessment of the response to ammonium chloride as an acid load. Amer. J. Med., 1960, 29, 554.
- FABRE J. - Les troubles du métabolisme phospho-calciqque dans la lithiase urinaire (Rapport au IVème congrès international d'Evian 1955,52).
- FANCONI A., ROSE G.A. - The ionized, complexed, and protein - bound fractions of calcium in plasma. An investigation of patients with various diseases which affect calcium metabolism, with an additional study of the role of calcium ions the prevention of tetany. Quart. J. Med., 1958, 27, 463.
- FANCONI A. - Idiopathische hypercalciurie im Kindesalter. Helv. paediat. Acta 1963, 14, 306.
- FANCONI G. - Physiologie und pathologie des calcium und phosphatstoffwechsels.-Helv. Paed. Acta, 1961, 16, 293.
- FANCONI G. - Physiology and pathology of calcium and phosphate metabolism. Advances in Pediatrics, 1962, 12, 307.
- FANCONI G. - The idiopathic hypercalciuria XIème Congrès International de Pédiatrie, Conférence en table ronde sur le rachitisme, Tokyo 1965, 2.
- FEY B., LEGRAIN M. et SIFALAKIS - La lithiase réno-urétérale calcique Presse med., 1957, 65, 371.
- FLOCKS R.H. - Calcium and phosphorus in renal lithiasis - J.A.M.A., 1939, 113, 1466.
- FLOCKS R.H. - Studies in nature of urinary calcium. Its role in calcium urolithiasis. - J. of Urol. 1950, 64, 633.
- FOSTER G.V., BAGHDIANZ A., KUMAR M.A., SLACK E., SOLIMAN H.A., Mc INTYRE L. - Thyroid origin of calcitonin nature, 1964, 202, 1303.
- FREDERICH A. - Le bilan calcique chez l'enfant - Rev. Lyonnaise Med., 1965.
- FREDERICH A., BERGER C. et GHARIB C. - Influence d'un sulfamide diurétique, l'hydrochlorothiazide sur l'élimination urinaire du calcium. Thérapie 1965, 20, 695.
- GARGILL S.L., GILLIGAN D.R., BLUMGART H.L. - Metabolism and treatment of osteomalacia. Its relation to rickets. - Arch. int. Med., 1930, 45, 879.

.../...

- GENOT R. - Nos moyens d'action sur l'hypercalciurie des lithiases urinaires - Semaine Hôp. Paris 1956, 32, 2.978.
- GENTIL C., HABIB R., LE TAN VINH, COLIN J., GABILAN J.C., COURTECUISSIE V., ALAGILLE D. et LELONG M. - Nanisme avec rachitisme hypercalciurie et protéinurie - Ann. Pediat. 1962, 2, 784.
- GILL J.R. et BARTTER F.C. - On the impairment of renal concentrating ability in prolonged hypercalcaemia and hypercalciuria in man. J. Clin. Invest. 1961, 40, 716.
- GOUYGOU Ch. - Remarques sur l'anatomie pathologique des néphrocalcinoses. Actualités neph. Hôp. Necker, 1 vol., 33 (Flammarion ed. Paris, 1960).
- GRANSTROM K.O., HED R. - Idiopathic hypoparathyroidism with cataract and spontaneous hypocalcaemic hypercalciuria - Acta Med. Scand., 1965, 178, 417.
- HANZE S. - Die wirkung von Calcium auf die Funktion des distalen Nierentubulus - Klin. Wschr., 1959, 37, 31.
- HARRISON H.F. - Factors influencing calcium absorption - Fed. Proc. 1959, 18, 1085.
- HARRISON M., FRASER R. et MULLAN B. - Calcium metabolism in osteoporosis. Lancet, 1961, 1, 1015.
- HEATON F.W., HODGKINSON A. et ROSE G. - Observations on the relation between calcium and Magnesium metabolism in man, - Clin. Science, 1964, 27, 31.
- HENNEMAN P.H., DEMPSEY E.F., CAROLL E.L., ALBRIGHT F. - The cause of hypercalciuria in sarcoid and its treatment with cortisone and sodium phytate. - J. Clin. Invest., 1956, 35, 1.229.
- HENNEMAN P.H., BENEDICT P.H., FORBES A.P., et DUPLEY H.R. - Idiopathic hypercalciuria - New England J. Med. 1958, 259, 802.
- HODGKINSON A. et PYRAH L.N. - The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. Brit. J. Surg., 1958, 46, 10.
- HODGKINSON A. et PYRAH L.N. - Hypercalciuria in relation to renal calculi. "Rein et foie" - Symp. int. sur la lithiase calcique, Vittel 1962, tome IV, II, 23.
- IRVING J.T. - The dietary calcium requirements of man - S. Apr. Med. J. 1950, 24, 601.

.../...

- JACKSON W.P.U. et DANCATER C. - A consideration of the hypercalciuria in sarcoidosis, idiopathic hypercalciuria and that produced by vitamin D. A new suggestion regarding calcium metabolism. - J. Clin. Endocr., 1959, 19, 658.
- JESSUPPER H. - Das krankheitsbild der idiopathischen hyperkalkurie. Dtsch. med. Wschr., 1957, 82, 943.
- KLEE MAN C.R., BOHANNAN J., BERNSTEIN D., LING S. et MAXWELL M.H. - Effects of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans, Proc. Soc. exp. Biol., 1964, 115, 29.
- KLOTZ H.P., AVRIL J., SADDI et KAHN F. - Ostéomalacie, tétanie chronique et séquelles rachitiques chez un adulte atteint d'hypercalciurie permanente primitive idiopathique (Sem. Hôp. Paris 1957, 33, 3766).
- KLOTZ H.P. - TUTIN M. et ROBEL P. - L'hypercalciurie idiopathique (à propos de vingt-huit cas personnels). Semaine Hôp. Paris 1958, 34, 2553.
- KLOTZ H.P., LEVY V.G., DROSDOWSKY M., BOURRICHON - L'hypercalciurie idiopathique. Etude pathogénique et thérapeutique. - Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 2686.
- KNAPP E.L. - Factors influencing the urinary excretion of calcium. In normal persons. - J. Clin. Invest. 1947, 26, 182.
- LAGRUE G., FRITEL D. et MILLIEZ P. - Les néphrocalcinoses. Rev. du Prat. 1959, 9, 613.
- LAMBERG B.A. et KULBACK B. - Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urina. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1959, 11, 351.
- LEGRAIN M. - L'hypercalciurie essentielle existe-t-elle ? Actualités néphr. Hôp. Necker, 1 vol., 87 (Flammarion éd. Paris 1960).
- LEITCH I. et AITKEN F.C. - The estimation of calcium requirement a reexamination - Nutr. Abstr. Rev. 1959, 29, 393.
- LELONG M., PAUPE J., GENTIL C., COLIN J. et CANDORBE P. - La calciurie physiologique du nourrisson - Semaine Hôp. Paris 1962, 38, 1125.
- LICHTWITZ A., de SEZE S., HIOCO D., BORDIER P., PARLIER R. - Valeur sémiologique de la calciurie - Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 1006.
- LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., PARLIER R., LANHAM C., et MIRAVET I. - Les formes rénales et entéro-rénales du diabète calcique. Essai d'individualisation biochimique. - Sem. Hôp. Paris 1961, 37, 663.
- LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., PARLIER R., LANHAM C. et MIRAVET I. - Physiopathologie et traitement des formes rénales et entéro-rénales du diabète calcique. - Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 674.

.../...

- LICHTWITZ A., PARLIER R., DE SEZE S., HIOCO D. et MIRAVET L. -
L'effet hypocalciurique des sulfamides diurétiques - Sem. Hôp. Paris
1961, 37, 2350.
- LICHTWITZ A. et PARLIER R. - Calcium et Maladies métaboliques des os.
L'Expansion Scientifique, édit. 1965 : 15, rue Saint Benoît - Paris 6^e
- MACY I.G. - Nutrition and chemical growth in childhood. Vol. I, Evaluation.
1942, Charles C. Thomas edit., Springfield.
- MATHIEU H. - Néphrocalcinoses de l'enfant. Actualités Pédiatriques.
Pr. Marcel Lelong, 3^e série, 1961, 107 (Doin et Cie edit.).
- MATHIEU H. CUISINIER-GLEIZES P., DULAC H., GYRARD E., HEROUARD S., ROYER
P. - Action toxique de la vitamine D sans hypercalcémie chez le rat para-
thyréectomisé. II - Action sur la calciurie, valeur sémiologique de
l'hypercalciurie. Path Biol., 1964, 12, 688.
- MELICK R.A. et HENNEMAN P.H. - Clinical and laboratory studies of 207
consecutive patients in a kidney stone clinic. - New Engl. J. of Med.
1959, 259, 307.
- MILHAUD G., AUBERT J.P. et BOURICHON J. - Etude du métabolisme du calcium
chez l'homme à l'aide du calcium marqué. Absorption du calcium au cours
de la digestion. - Pathol. Biol., 1961, 9, 1761.
- MILHAUD G. et AUBERT J.P. - Etude du métabolisme du calcium chez l'homme
à l'aide de Ca 45. - "Rein et foie" Symp. int. sur la lithiase calci-
que, Vittel 1962, tome IV, 1, 23.
- MODLIN M. - Causes and mechanisms of hypercalciuria - S. Afr. Med. J., 31,
1010.
- MORTENSEN J.D. et BAGENSTOSS A.H. - Nephrocalcinosis a review - Am.
J. Clin. Pathol. 1954, 24, 45.
- NASSIN J.R. et HIGGINS B.A. - Control of idiopathic hypercalciuria -
Brit. Med. J., 1965, 1, 675.
- NICOLAYSEN R., EEG-LARSEN N. et MALM O.J. - Physiology of calcium metabo-
lism - Physiol. Rev., 1953, 33, 424.
- NICOLO J. - Données pratiques sur le traitement des hypercalciuries -
Marseille Médical, 1965, 5, 383.
- NORDIN B.E.C. Osteoporosis and calcium deficiency in : bone as a tissue,
1 vol., p. 46 (Mc Graw-Hill Book comp. ed. N. York, Toronto, London,
1960).
- NORDIO S., BERTOLOTI E. et GATTI R. - Due Casi, con alterazioni non comu-
ni del ricambio calcio fosforico - Minerva pediat., 1965, 17, 79.

.../...

- PARFITE A.M., HIGGINS B.A., NASSIN J.R., COLLINS J.A. et HILB A. - Metabolic studies in patients with hypercalciuria. Clinical Science, 1964, 27, 463.
- PAUPE J. - Physiologie du métabolisme phosphocalcique chez le nourrisson La Médecine Infantile, 1960, 3, 7.
- POLONOVSKI C. et COLIN J. - Explorations biologiques en Pédiatrie - 1vol. L'Expansion édit. Paris, 1963.
- PORTER R.W. et WELLS C.H. - Urinary concentrating ability changes and associated renal tissue sodium concentration changes induced by calcium excess. - Texas Rep. Biol. Med., 1964, 22, 165.
- POTTON F. et DESSIMOND J. - Effet hypocalciurique du Benzthiazide. Lyon Medical, 1963, 47, 1043.
- PYRAH L.N. et RAPER F.P. - Renal calcification and calculus formation (Brit. J. Urol., 1955, 27, 333).
- PYRAH L.N. et HODGKINSON A. - Nephrocalcinosis. Brit. J. Urol., 1960, 32, 361.
- RICHET G. - Physiologie de l'excrétion rénale du calcium. Actualités néphr. Hôp. Necker, 1 vol., 5 (Flammarion ed.Paris, 1960).
- ROSE G.A. - The relative importance of the ionised and complexed fractions of calcium in human plasma control of the urine calcium. Proc. Roy. Soc. Med. 1959, 52, 347.
- ROSENKRANZ A. - Ein eigenartiges Syndrom tubulärer Nierenstörungen mit Urolithiasis beim Säugling. Über die biologische Vielfalt der tubulären Nierenerkrankungen im Kindesalter. - Helvet. paediat. octo., 1958, 13, 455.
- ROYER P. - Les néphrocalcinoses de l'enfant - Mod. Probl. Paediat., 6, 359 (S. Karger ed., Basel/New York 1960).
- ROYER P. - Explorations biologiques du métabolisme calcique chez l'enfant. Helvet. paediat. octo., 1961, 16, 320.
- ROYER P., MATHIEU H., GERBEAUX S. - Explorations biologiques du métabolisme calcique chez l'enfant - "Rein et foie". Symp. int. sur la lithiase calcique, Vittel, 1962. - Tome IV, I, 37.
- REVILLARD J.P. - Les protéinuries au cours des maladies rénales. Thèse de Lyon 1964.
- ROYER P., MATHIEU H., GERBEAUX S., FREDERICH A., RODRIGUEZ-SORIANO J., DARTOIS A.M. et CUISINIER P. - L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. Semaine Hôp. Paris 1962, 38, 767.

.../...

- ROYER P., LESTRADET H., NORDMANN R., MATHIEU H., RODRIGUEZ-SORIANO J. - Etudes sur quatre cas d'acidose tubulaire chronique idiopathique avec hypocitraturie - Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, 808.
- ROYER P., HABIB R., MATHIEU H. - Problèmes actuels de néphrologie infantile. 1 vol., Editions Médicales Flammarion, 1963.
- ROYER P. et BALSAN S. - Effet d'un régime pourvu en chlorure de sodium dans le " syndrome d'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et troubles rénaux" de l'enfant - Schweitz Med. Woch., 1966, 13, 412.
- ROYER P., BALSAN S. et MATHIEU H. - L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. Actualités néphr. Hôp. Necker 1 vol., 245 (Flammarion ed., Paris 1966).
- ROYER P., MATHIEU H., BALSAN S. - Le calcium chez l'enfant. Physiologie, pathologie, thérapeutique - 1966, 1 vol. (Sandoz ed.).
- SAMIY A.H.E., BROWN J.L., GLOBUS D.L., KESSLER R.H., THOMPSON D.D. - Interrelation between renal transport systems of magnesium and calcium Amer. J. Physiol., 1960, 198, 599.
- STARK H., BARNETT H.L., et EDELMAN - Renal effects of hypercalciuria in immobilized children. Proc. Soc. Exp. Biol; 1965, 118, 870.
- SUTHERLAND J.W. - Recurrence following operations for upper urinary tract stone - Brit. J. of Urol., 1954, 26, 22, 45.
- TESSERAUD J.R. - La calciurie du nourrisson. Variations physiologiques. Thèse de Paris, 1961, n° 585.
- THOMAS J., THOMAS E., RABUSSIER H. et DEGREZ P. - Réduction des hypercalciuries lithiasiques par le régime hypoprotidique. - J. Urol. Paris 1959, 65, 263.
- THOMAS J., THOMAS E. et DEGREZ P. - Action hypocalciurique du benzthiazide appréciée sur 50 cas de lithiase rénale hypercalciurique. Etude conjointe de l'élimination phosphatée, magnésienne, uratique, et du comportement de l'acidité titrable et du pH urinaire. Thérapie, 1965, XX, 144.
- WALSER M. - Ion association. VII. Dependence of calciuresis on natriuresis during sulfate infusion. - Amer. J. Physiol., 1961, 201, 769.
- ZETTERSTRÖM R. - Idiopathic hypercalcemia and hypercalciuria - Mod. Probl. Paediat., 3, 478 (S. Karger ed., Basel/New York, 1957).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
- Délimitation du sujet: Définition de l'Hypercalciurie Idiopathique.....	2
- Historique	5
- Présentation de notre travail	8
CHAPITRE PREMIER - Les Observations d'Hypercalciurie Idiopathique chez l'enfant	9
I - Observation personnelle	9
II - Les observations de la Littérature	26
CHAPITRE II - Etude Clinique	50
I - Les circonstance étiologiques	50
II - Les données cliniques	52
CHAPITRE III - Etude biologique	59
I - - L'Hypercalciurie	59
II - Le retentissement de l'hypercalciurie sur le métabolisme phospho-calcique et le squelette	61
A) Exploration radiologique du squelette	61
B) Le métabolisme phospho-calcique	63
C) Les bilans calciques	66
III - L'atteinte rénale	68
A) Les données radiologiques	68
B) Les données biochimiques	69
C) Les données anatomo-pathologiques	72
CHAPITRE IV - Evolution et Pronostic	74
I - L'évolution	74
II - Le Pronostic	76

CHAPITRE V - Diagnostic	78
I - Le diagnostic positif	78
II - Le diagnostic différentiel	79
CHAPITRE VI - Physiopathologie et Pathogénie	83
I - Rappel physiologique: excrétion rénale du calcium	84
II - Physiopathologie de l'hypercalciurie	87
A) Rapports de l'hypercalciurie avec l'intestin	87
B) Rapports de l'hypercalciurie avec le calcium plas - matique	91
C) Rapports de l'hypercalciurie avec le squelette	92
D) Rapports de l'hypercalciurie avec le rein	93
III - Physiopathologie du retard de croissance	98
CHAPITRE VII - Traitement	100
I - Les traitements à visée étiologique	100
A) Les méthodes de blocage de l'absorption intestinale du calcium	100
B) Les méthodes de blocage de l'hypercalciurie au niveau du rein	101
II - Les traitements symptomatiques	102
A) Le traitement de la carence calcique	102
B) Le traitement du trouble de concentration	103
C) Les traitements désinfectants urinaires	103
CHAPITRE VIII - Place nosologique de l'Hypercalciurie Idiopathique chez l'enfant	104
I - Hypercalciurie Idiopathique de l'enfant et diabète cal- cique de l'adulte	105
II - Le cadre des Hypercalciuries Idiopathiques de l'enfant ..	107
CONCLUSIONS	109
BIBLIOGRAPHIE	111

